



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DISFUNÇÃO HEPÁTICA E A
PERIODONTITE**

Trabalho submetido por
Filipa Alexandra Pinheiro Nunes

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

outubro 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DISFUNÇÃO HEPÁTICA E A
PERIODONTITE**

Trabalho submetido por
Filipa Alexandra Pinheiro Nunes

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Maria Alzira Cavacas

outubro de 2020

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço à minha orientadora, Prof. Doutora Maria Alzira Cavacas por todo o apoio e total disponibilidade demonstrada, pela atenção e orientação na elaboração do meu projeto final de curso.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, a todos os docentes e colaboradores pelo acompanhamento e colaboração prestada em todas as áreas e a esta grande instituição que me deu as ferramentas necessárias para a realização de um sonho.

Aos meus queridos avós um especial agradecimento e aos meus pais e irmã por todas as palavras de incentivo, pelo apoio incondicional e acima de tudo por sempre me proporcionarem todos os meios para concretizar os meus sonhos. Estes cinco anos também são vossos.

Um soberbo agradecimento à minha madrinha, pela força e positividade transmitida, pela ajuda e apoio dado nesta última etapa tão importante e marcante da minha vida.

Às flores do meu jardim, aos meus adorados e amados amigos, Catarina Isabel, Lucília Maria e Luís Miguel por todos os momentos que me proporcionaram em todo o meu percurso académico, por toda a amizade e companheirismo, por fazerem parte destes cinco anos de uma forma tão singular e especial.

RESUMO

A disfunção hepática compreende um conjunto de patologias capazes de lesar e alterar a função normal do fígado, nomeadamente a cirrose hepática, hepatite viral, carcinoma hepatocelular, doença hepática gordurosa não alcoólica, entre outras. Uma vez que existe um comprometimento do sistema imunitário e um aumento da suscetibilidade do indivíduo, verificou-se que pacientes com disfunção hepática possuem um estado de saúde periodontal alterado.

A periodontite é considerada uma doença infeto-inflamatória crónica que provoca a destruição das estruturas de suporte do dente, sendo das patologias mais prevalentes na população adulta com elevadas repercussões na saúde oral e sistémica.

Estudos científicos sugerem a participação da doença periodontal na progressão de patologias hepáticas, referindo a associação de determinados mecanismos, principalmente bactérias, mediadores pro-inflamatórios e o stress oxidativo, sendo estes os possíveis responsáveis pelo papel da periodontite em doenças hepáticas. De facto, fatores como a natureza inflamatória de ambas as patologias, os fatores psicológicos associados a doentes hepáticos, acompanhados de uma má higienização oral, o aumento do crescimento bacteriano periodontal, devido à reduzida função por parte do fígado na eliminação de bactérias e produtos tóxicos ao organismo são também tomados em consideração como possíveis mecanismos implicados nesta relação/associação.

Em suma, pretende-se com esta monografia analisar a possível relação entre a periodontite e a disfunção hepática.

Palavras-chave: disfunção hepática, doenças hepáticas crónicas, doença periodontal, periodontite

ABSTRACT

Liver dysfunction comprises a range of pathologies capable of damaging and altering normal liver function, including liver cirrhosis, viral hepatitis, hepatocellular carcinoma, non-alcoholic fatty liver disease (steatosis), among others. Since there is a compromised immune system and increased susceptibility of the individual, it has been found that patients with liver dysfunction have an altered periodontal health status.

Periodontitis is considered a chronic infection-inflammatory disease that causes the destruction of tooth support structures and it is one of the most prevalent pathologies in the adult population with high oral and systemic health repercussions.

Scientific studies suggest the participation of periodontal disease in the progression of hepatic pathologies, referring to the association of certain mechanisms, mainly bacteria, pro-inflammatory mediators and oxidative stress, these being the possible responsible for the role of periodontitis in hepatic diseases. In fact, factors such as the inflammatory nature of both pathologies, psychological factors associated with liver patients, accompanied by poor oral hygiene, increased periodontal bacterial growth due to reduced function by the liver in eliminating bacteria and toxic products to the body are also taken into account as possible mechanisms involved in this relationship/association.

In short, this monograph aims to analyze the possible relationship between periodontitis and liver dysfunctions.

Key-words: liver dysfunction, chronic liver diseases, periodontal disease, periodontitis

ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO.....	13
II. DESENVOLVIMENTO.....	17
1. DISFUNÇÃO HEPÁTICA.....	17
1.1 Fisiopatologia hepática.....	17
1.2 Etiologia.....	18
1.3 Doenças hepáticas.....	19
1.3.1 Carcinoma hepatocelular	19
A) Definição.....	19
B) Epidemiologia.....	20
C) Etiologia.....	20
1.3.2 Cirrose hepática.....	22
A) Definição.....	22
B) Epidemiologia.....	23
C) Etiologia	24
1.3.3 Hepatites.....	26
A) Definição.....	26
B) Epidemiologia.....	28
C) Etiologia.....	30
1.3.4 Doença hepática gordurosa não alcoólica/ esteatose hepática não alcoólica.....	31
A) Definição.....	31
B) Epidemiologia.....	33
C) Etiologia	34
1.4 Manifestações clínicas orais das patologias hepáticas.....	35
2. PERIODONTITE.....	37
2.1 Definição.....	37
2.2 Etiopatogénese.....	38
2.3 Classificação.....	43

2.4 Fatores de risco associados à periodontite.....	46
2.5 Manifestações clínicas orais e sistêmicas.....	48
2.6 Tratamento periodontal.....	50
3. RELAÇÃO ENTRE A DISFUNÇÃO HEPÁTICA E A PERIODONTITE.....	52
3.1 Relação das doenças hepáticas crônicas e a periodontite.....	52
3.2 Carcinoma hepatocelular e a periodontite.....	57
3.3 Cirrose hepática e a periodontite.....	60
3.4 Hepatite viral e a periodontite.....	64
3.5 Doença hepática gordurosa não-alcoólica e a periodontite.....	68
3.6 Tratamento de suporte periodontal em pacientes com disfunção hepática.....	75
III. CONCLUSÃO.....	77
IV. BIBLIOGRAFIA.....	79

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Fatores etiológicos das doenças hepáticas.	18
Figura 2- Imagem histológica de um fígado com o carcinoma hepatocelular.	19
Figura 3- Imagem histológica de um fígado cirrótico com alteração na arquitetura hepática resultante da fibrose e regeneração de nódulos (2×).	23
Figura 4- Hepatite viral aguda com necrose hepática, colapso do parênquima hepático e reação dos ductos hepáticos (10×).	28
Figura 5- Endemicidade a nível global da prevalência de AgHBs.	29
Figura 6- Modelo para a acumulação de triglicéridos no fígado na fase inicial da esteatose hepática não alcoólica; AG: ácidos gordos; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteína de densidade muito baixa..	32
Figura 7- Imagem histológica da esteatohepatite não alcoólica (20×)	33
Figura 8- Saúde e doença periodontal em função da comunidade bucal periodontal e da resposta do hospedeiro. Tratamentos periodontais podem restaurar a homeostase..	40
Figura 9- Esquema da patogénese das doenças periodontais e peri-implantares. Ag: Antígenos; PMNs: neutrófilos polimorfonucleares; MMPs: metaloproteinases de matriz; LPS: lipopolissacáridos).	42
Figura 10- Árvore de decisão de tratamento periodontal.	51
Figura 11- Risco cumulativo de mortalidade relacionada à cirrose causada por periodontite grave. O número em risco indica o número de pacientes em risco em cada grupo no momento correspondente..	62
Figura 12- Níveis de IL-1 α no fluido gengival crevicular para cada grupo (pg/ml). a- Diferença estatisticamente significativa entre os grupos PH e P para os níveis de IL-1 α no fluido gengival crevicular; b- Diferença estatisticamente significativa entre os grupos PH e H para os níveis IL-1 α no fluido gengival crevicular; c - diferença estatisticamente significativa entre os grupos P e H para os níveis de IL-1 α no fluido gengival crevicular. H: pacientes sem periodontite e sem doença sistémica subjacente; IL-1α: interleucina-1 α ; P: pacientes com periodontite crónica e sem doença sistémica; PH: pacientes com periodontite crónica e com hepatite C crónica.	62

Figura 13- Níveis de IL-1 β no fluido gengival crevicular para cada grupo (pg/ml). **d-** Diferença estatisticamente significativa entre grupos de PH e P para os níveis de IL-1 β no fluido gengival crevicular; **e-** Diferença estatisticamente significativa entre grupos de PH e H para os níveis de IL-1 β no fluido gengival crevicular; **f-**Diferença estatisticamente significativa entre os grupos P e H para os níveis de IL-1 β no fluido gengival crevicular; **H:** pacientes sem periodontite e sem doença sistémica subjacente; **IL-1 β :** interleucina-1 β ; **P:** pacientes com periodontite crónica e sem doença sistémica; **PH:** pacientes com periodontite crónica e com hepatite C crónica. 62

Figura 14- Imagem histopatológica típica do fígado de ratos infetados por P.g e sob a condição de uma dieta basal.. 62

Figura 15- Imagem histopatológica típica do fígado de ratos infetados por P.g e sob a condição de dieta rica em ácidos gordos. 62

Figura 16- Imagem histológica do fígado dos ratos do grupo controlo, sem alterações histopatológicas; **VC:** Veia Central (150 \times). 62

Figura 17- Imagem histológica do fígado de ratos com periodontite. O tecido hepático possui hepatócitos com esteatose microvesicular (setas) e a congestão sanguínea (círculos) (150 \times). 62

Figura 18- Imagem histológica do fígado de ratos do grupo P20-20 com estrutura hepática normal, o que revela a reversibilidade da esteatose microvesicular (150 \times). .. 62

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Fatores etiológicos associados à cirrose hepática.....	25
Tabela 2- Características clínicas e epidemiológicas da hepatite viral; IG: imunoglobulina; IGHB: imunoglobulina da hepatite B.....	27
Tabela 3- Fatores de risco associados à esteatose hepática: estabelecidos e suspeitáveis.	35
Tabela 4 - Manifestações orais comuns em pacientes infectados com o VHC. Adaptado de Minhota, 2016.....	36
Tabela 5- Classificação da periodontite segundo os estadios.....	44
Tabela 6- Classificação da periodontite baseada em graus que refletem características biológicas da doença periodontal. HBA1c: Hemoglobina glicosilada.....	46
Tabela 7- Comparação entre os parâmetros clínicos periodontais avaliados no grupo de pacientes com o carcinoma hepatocelular e com periodontite (CHC + P) e o grupo de pacientes com o carcinoma hepatocelular e sem periodontite (CHC + SP); CHC: carcinoma hepatocelular; NIP: Nível de Inserção Periodontal; P: Periodontite; SP: sem periodontite.....	58
Tabela 8- Comparação entre os parâmetros clínicos periodontais avaliados no grupo de pacientes com o carcinoma hepatocelular e com periodontite (CHC + P) e o grupo de pacientes com o carcinoma hepatocelular e sem periodontite (CHC + SP) ; CHC: Carcinoma hepatocelular; NIP: Nível de inserção periodontal; P: Periodontite; SP: Sem periodontite.....	59
Tabela 9- Características clínicas dos pacientes incluídos num estudo coorte que sugeriu a associação da periodontite com a cirrose hepática..	61

LISTA DE SIGLAS

AAP - Academia Americana de Periodontologia (do inglês *American Association of Periodontology*)

ADH - Enzima álcool desidrogenase

ADN - Ácido desoxirribonucleico

AFB1 - Aflatoxina B1

AFP - Alfa-feto proteína

AG - Ácidos gordos

AgHBs - Antígeno de superfície do vírus da hepatite B

ALT - Alanina aminotransferase (do inglês *Alanine transaminase*)

AMA - Anticorpo anti-mitocondrial

AR - Artrite Reumatóide

ARN - Ácido Ribonucleico

AST - Aspartato Aminotransferase

AVC - Acidente Vascular Cerebral

BCLC - Barcelona Clinic Liver Cancer

CBP - Cirrose Biliar Primária

CHC - Carcinoma Hepatocelular

CTP - Child-Turcotte-Pugh

CYP2E1 - Citocromo P450 2E1

DHGNA - Doença hepática gordurosa não-alcoólica

DMT2 - Diabetes mellitus tipo 2

EHNA - Esteato-hepatite não alcoólica

FA - Fosfatase alcalina

FEP - Federação Europeia de Periodontologia

gGT - Proteína γ -glutamil transpeptidase

GSH - Glutathione

HAI - Hepatite Autoimune

HbA1c - Hemoglobina glicosilada A1c

HDav - Hemorragia Digestiva Alta varicosa

HS - Hemorragia à Sondagem

HTA - Hipertensão arterial

ICP - Índice Comunitário Periodontal

IG - Índice Gengival

IGHB - Imunoglobulina da Hepatite B

IL-6 - Interleucina- 6

IL-1 β - Interleucina-1 β

IP - Índice de Placa

ITQ_s - Inibidores da Tirosina-quinase

JIS - Japan Integrated Staging

LPS - Lipopolissacáridos

MDA - Malondialdeído

MMPs - Metaloproteinases de Matriz (do inglês *Matrix Metalloproteinases*)

NIC- Nível de Inserção Clínica

OMS - Organização Mundial da Saúde

PBE - Peritonite Bacteriana Espontânea

PCR - Proteína C-reativa

PGE2 - Prostaglandina E2

PMNs - Neutrófilos polimorfonucleares (do inglês *Polymorphonuclear Neutrophils*)

PS - Profundidade de Sondagem

ROM - Metabolitos reativos de oxigénio (do inglês *Reactive Oxygen Metabolites*)

ROS - Espécies reativas de oxigénio (do inglês *Reactive Oxygen Species*)

TAC- Tomografia Axial Computorizada

TG - Triglicéridos

TLRs - Recetores Toll-Like (do inglês *Toll-Like Receptors*)

TNF- α - Fator de necrose tumoral- α (do inglês *Tumor Necrosis Factor- α*)

VIH- Vírus da Imunodeficiência Humana

VHA - Vírus da Hepatite A

VHB - Vírus da Hepatite B

VHC - Vírus da Hepatite C

VHD - Vírus da Hepatite D

VHE – Vírus da Hepatite E

VLDL - Lipoproteína de densidade muito baixa (do inglês *Very Low Density Lipoprotein*)

I. INTRODUÇÃO

A disfunção hepática verifica-se na presença de patologias que contribuem para o desenvolvimento de processos inflamatórios e de lesão ou dano do fígado, que consequentemente levam à perda do seu correto funcionamento. Atualmente, as doenças hepáticas apresentam uma taxa de mortalidade de aproximadamente 2 milhões de pessoas por ano, a nível mundial, decorrentes na sua maioria de complicações associadas à cirrose hepática, e como resultado da infeção pelo vírus da hepatite e do carcinoma hepatocelular. Além disso, o consumo excessivo de álcool tende a aumentar o risco de desenvolvimento de doenças hepáticas alcoólicas. De acordo com a literatura, sabe-se que quer a diabetes, quer a obesidade são fatores de risco da doença hepática gordurosa não-alcoólica, tal como do carcinoma hepatocelular (Jesus *et al.*, 2014).

Globalmente, as doenças hepáticas diferem entre si consoante o género, a raça, a etnia, a região geográfica e o nível socioeconómico (Asrani *et al.*, 2019). As doenças hepáticas crónicas são consideradas, atualmente, uma das maiores causas tanto de morbilidade como de mortalidade, apresentando, também, elevadas taxas de incidência e prevalência. Caracterizam-se por surgirem silenciosamente e pela dificuldade em serem diagnosticadas em estados precoces. Desta forma, considera-se imperativa a necessidade de melhorar a gestão e acesso aos diferentes tratamentos destinados a doentes hepáticos crónicos (Marcellin & Kutala, 2018).

O dano progressivo da função hepática que se prolongue por mais de seis meses e que inclua a síntese de fatores de coagulação, assim como de outras proteínas, conjuntamente com a libertação de toxinas e produtos prejudiciais derivados do metabolismo e da excreção de biliar, definem a doença hepática crónica (Schinoni, 2006). Trata-se, então, de um mecanismo contínuo de inflamação, perda e regeneração ao nível do parênquima hepático, conduzindo à fibrose tecidular e a uma condição de cirrose hepática (Sharma & Nagalli, 2020).

Um quadro de alterações na arquitetura hepática, em que é possível observar-se a reorganização vascular, a neoangiogénese, a deposição contínua de matriz extracelular, e a formação de nódulos generalizados mostra que estamos perante um estado de cirrose hepática, correspondente a um estágio final da doença hepática crónica (Sharma & Nagalli, 2020).

A cirrose hepática possui de uma vasta etiologia, que pode incluir o álcool, a esteatose hepática, a hepatite autoimune, os vírus da hepatite B e C, entre outras. Esta patologia pode distinguir-se em compensada, quando o paciente cirrótico apresenta alguma ou nenhuma sintomatologia e as manifestações clínicas principais que a definem como a perda de peso e de apetite e fadiga são vistas como inespecíficas e em descompensada, nos casos em que há o aparecimento de complicações consideradas secundárias à insuficiência hepática e à hipertensão portal, tais como, a hemorragia digestiva alta varicosa (HDAv), a encefalopatia hepática, a ascite e a peritonite bacteriana espontânea (PBE), entre outras (Borgo *et al.*, 2019).

O carcinoma hepatocelular foi considerado, pela Organização Mundial de Saúde, o sexto cancro mais comum de ser diagnosticado (Bray *et al.*, 2018). Consiste na forma dominante de cancro primário do fígado, indicando uma taxa de incidência superior a 90%, sendo mais comum o seu aparecimento nos homens do que nas mulheres (Wege *et al.*, 2019). Maioritariamente, surgem do decorrer da infeção viral pelo vírus da hepatite B e C, além do consumo exacerbado de álcool (Villanueva, 2019).

A hepatite viral foi referida como uma das principais causas de doenças hepáticas agudas ou crónicas em todo mundo, de modo que representa um problema de saúde global. Trata-se de uma infeção sistémica causada por um grupo de vírus, cujo local primário de replicação é o fígado - hepatotrópicos (Ozaras & Arends, 2019).

Os patogéneos hepatotrópicos que incluem o vírus da hepatite A (VHA), o vírus da hepatite B (VHB), o vírus da hepatite C (VHC), o vírus da hepatite D (VHD) e o vírus da hepatite E (VHE) pertencem a famílias virais distintas, pelo que não estão relacionados, além de terem sido identificadas diferentes vias de transmissão entre si (Ozaras & Arends, 2019).

No que diz respeito à doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) ou esteatose hepática, esta é considerada uma das formas mais comuns entre as doenças hepáticas relacionadas sobretudo com o progressivo aumento da obesidade no mundo, sendo conhecida por ser uma patologia complexa, em que fatores ambientais, genéticos e ainda a síndrome metabólica estão envolvidos (Duarte *et al.*, 2019).

Clinicamente, a esteatose é, de um modo geral, assintomática e detetada com maior frequência através de exames hematológicos ou radiológicos. Estes pacientes possuem maior risco de desenvolverem doenças cardiovasculares ou até mesmo diabetes (Smith & Adams, 2011).

Fatores como o tecido adiposo visceral em excesso, a flora intestinal modificada, a inflamação persistente, a resistência à insulina e a dislipidémia contribuem para a patogénese da DHGNA (Dhamija *et al.*, 2019).

A doença periodontal é descrita como uma infeção crónica e inflamatória, sendo considerada a segunda maior causa de patologias dentárias em todo o mundo, visto que apresenta elevada prevalência na população mundial. A sua evolução compreende períodos de exacerbação e períodos de remissão, como resultado da resposta inflamatória e imunológica por parte do hospedeiro à presença de bactérias periodontopatogénicas, com a predominância de bactérias gram-negativas anaeróbias e dos seus produtos (Almeida *et al.*, 2006).

Neste sentido, o primeiro capítulo da atual monografia destina-se a apresentar uma visão abrangente da disfunção hepática, apontando para algumas doenças hepáticas crónicas, de que são exemplo, o carcinoma hepatocelular, a cirrose hepática, a hepatite viral em estados mais avançados, nomeadamente as hepatites virais B e C, e, por último, a doença hepática gordurosa não alcoólica.

O segundo capítulo descreve a periodontite segundo a sua etiologia, patogénese, manifestações clínicas orais e sistémicas que lhe estão associadas, a classificação da mesma e o tratamento periodontal.

Por fim, nos últimos anos, diversos estudos relacionaram as doenças hepáticas com a doença periodontal, com o objetivo de entender a influência das hepatopatias, no início e progressão das doenças que afetam o periodonto, os possíveis mecanismos envolvidos nesta associação e ainda de que forma a periodontite afeta as doenças do fígado (Elhassan & Peeran, 2016).

Em suma, com a realização da presente revisão monográfica pretende-se averiguar a associação entre a disfunção hepática e a periodontite.

A fundamentação teórica desta dissertação de mestrado baseou-se numa pesquisa bibliográfica nas bases de dados Google Scholar , PubMed e Scielo, num intervalo entre 2010 e 2020, ainda que existam referências mais antigas relevantes para o tema em questão, além de livros de referência das áreas de Medicina e Medicina Dentária. Esta pesquisa compreendeu os termos “liver dysfunction”, “chronic liver diseases”, “periodontal disease” e “periodontitis”.

II. DESENVOLVIMENTO

1. DISFUNÇÃO HEPÁTICA

1.1 Fisiopatologia hepática

O fígado é considerado o maior órgão do corpo humano e desempenha diversas funções vitais, uma vez que possui um papel essencial na produção de bÍlis, na regulação do metabolismo proteico, lipídico e de hidratos de carbono. Deste modo, é importante na regulação de nutrientes de que são exemplos os seguintes: aminoácidos, colesterol, glicose, glicogénio e lípidos. Está também implicado na transformação e eliminação de medicamentos e toxinas e na hemostasia, por segregar grande parte dos fatores de coagulação e dos seus inibidores e ainda por sintetizar moléculas fibrinolíticas e citocinas que atuam no processo homeostático (Jesus *et al.*, 2014).

Para além de contribuir para a resposta imunitária do indivíduo, uma vez que atua na síntese de componentes da resposta imune inata e adaptativa, e de componentes do complemento, assim como de proteínas predominantes na fase aguda. São sintetizadas pelos hepatócitos proteínas como a albumina, fatores de coagulação e proteínas transportadoras (Longo & Fauci, 2013).

Além das funções anteriormente mencionadas, o fígado é também essencial no armazenamento de ferro, de vitaminas nomeadamente as vitaminas A, B12, D e E, assim como algumas hormonas e fatores de crescimento (Jesus *et al.*, 2014; Schinoni, 2006).

A avaliação da função hepática passa por diversos testes, porém os mais comumente utilizados são os testes laboratoriais que medem as quantidades de bilirrubina sérica, albumina, e tempo de protrombina. O nível de bilirrubina sérica reflete a conjugação e excreção hepática, enquanto que os níveis de albumina e protrombina indicam o funcionamento do processo de síntese de proteínas. Desta forma, qualquer distúrbio nos seus valores determina e identifica a presença de disfunção hepática. Portanto, a avaliação inicial das patologias hepáticas embarga as medições dos níveis de alanina aminotransferase sérica (ALT), de aspartato aminotransferase (AST), de fosfatase alcalina (FA), de bilirrubina total de soro, de albumina, sendo também necessária a medição e consequente avaliação do tempo de protrombina (Longo & Fauci, 2013).

Por outro lado, existem outros testes, igualmente úteis, como a medição da proteína γ -glutamil transpeptidase (gGT), para determinar se é de origem hepática aquando de níveis elevados de fosfatase alcalina, ou testes serológicos específicos para a hepatite viral, com o objetivo de categorizar o tipo de hepatite, marcadores autoimunes para diagnóstico da cirrose biliar primária a partir do anticorpo anti-mitocondrial (AMA), da colangite esclerosante através do anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos e da hepatite autoimune (Longo & Fauci, 2013).

1.2 Etiologia

Apesar dos progressos dos últimos trinta anos, as doenças hepáticas continuam a ser causa de elevada mortalidade a nível internacional, especialmente o cancro do fígado e a cirrose hepática. As principais causas das doenças hepáticas são atribuídas à doença hepática não alcoólica, ou esteatose, em 44% dos casos, à hepatite viral tipo B com um peso de 30%, seguida da infeção pelo vírus da hepatite C com 15% e ainda do consumo excessivo de álcool, que reflete uma percentagem de cerca de 11% (Figura 1) (Muriel, 2017).

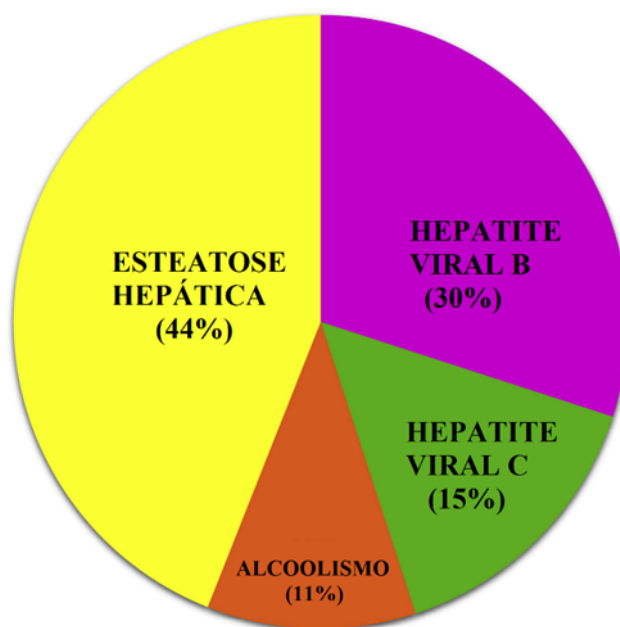


Figura 1- Fatores etiológicos das doenças hepáticas. Adaptado de Muriel, 2017. Retirado em 3/02/2020.

1.3 Doenças hepáticas

1.3.1. Carcinoma hepatocelular

A) Definição:

As células tumorais observadas no carcinoma hepatocelular apresentam características morfológicas semelhantes aos hepatócitos, no entanto exibem as seguintes alterações (Figura 2):

- ☐ Núcleos redondos tornam-se ovais, com proeminência dos seus nucléolos;
- ☐ Limites das células tumorais distintos e irregulares;
- ☐ Citoplasma eosinofílico, granular ou hidrópico, podendo ser relativamente abundante ou mesmo escasso;
- ☐ Proporção núcleo/citoplasma aumentada;

Estas células constituem cordões trabeculares com uma espessura superior a duas células, revestidos por células endoteliais. Conforme se observa na figura 2, esses cordões possuem uma espessura superior a 8 células envolvidas por células endoteliais (Kanel & Korula, 2010).

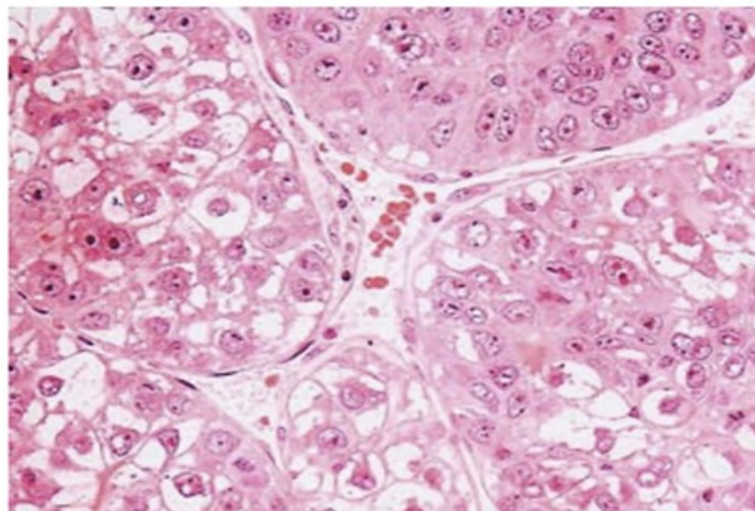


Figura 2- Imagem histológica de um fígado com o carcinoma hepatocelular. Adaptado de Kanel & Korula, 2010. Retirado em 5/02/2020.

B) Epidemiologia

O carcinoma hepatocelular constitui o cancro do fígado primário mais comum, correspondendo a 75% a 85% dos casos de carcinomas malignos primários, sendo considerado a quarta principal causa de morte por cancro a nível mundial (Bray *et al.*, 2018).

Apesar de não ser um dos cancros mais frequentes, causa sérias preocupações a nível global, devido à sua elevada mortalidade acrescida ao facto de apresentar uma esperança média de vida curta, resultante de uma minoria de casos que são diagnosticados em estágios mais precoces. A sua incidência é cerca de 2 a 3 vezes maior no sexo masculino em comparação com o sexo feminino. Surge mais frequentemente entre homens e mulheres de raça negra do que em caucasianos e exibe maior prevalência em idades superiores a 65 anos, ainda que a sua distribuição etária global varie consoante a região, a taxa de incidência, o sexo e do contributo de fatores etiológicos e de risco que lhe estão associados (Ozakyol, 2017).

Este tipo de carcinoma possui uma incidência significativa na Ásia, principalmente no leste asiático, onde a prevalência e a densidade populacional se encontram elevadas. Tal como na Ásia, no continente africano a taxa de incidência é considerável, ao contrário dos países ocidentais e desenvolvidos, com exceção de Itália, França e Japão (Ghoury *et al.*, 2017).

Apresenta como fator de risco mais comum a infeção crónica pelo vírus da hepatite B, tendo sido considerado o principal fator etiológico de áreas de maior incidência. Estudos verificaram que nos países em que a prevalência é superior a 2%, quer as taxas de incidência, quer de mortalidade do carcinoma hepatocelular estão aumentadas. Contrariamente, ao que sucede nos países ocidentais desenvolvidos que garantem uma taxa de incidência de apenas 20%, à exceção do Egito (Ghoury *et al.*, 2017).

C) Etiologia

Estudos mostram que cerca de 80 a 90% dos casos diagnosticados com esta neoplasia possuem como patologia subliminar, a cirrose hepática (Ghoury *et al.*, 2017).

Esta condição de fígado cirrótico, deriva na sua maioria da infecção pelo vírus da hepatite B. Outro fator de risco capaz de desenvolver o hepatocarcinoma é a infecção pelo vírus da hepatite C, sendo o principal fator etiológico nas áreas de incidência baixa, como são exemplos, a Europa Ocidental e a América do Norte. A maioria dos casos que apresenta esta patologia estão associados a um destes vírus, contudo outras causas como o consumo de aflatoxina, principalmente pela contaminação de alimentos com aflatoxina B1 (AFB1), o consumo excessivo de álcool e a doença hepática não alcoólica são igualmente relevantes (Ozakyol, 2017).

AFB1 deriva de um fungo capaz de contaminar diversos alimentos como o grão, o amendoim, o milho e legumes, presentes comumente na Ásia e na África Subsaariana por possuírem condições que favorecem o desenvolvimento deste fungo, pelo que áreas de maior prevalência do carcinoma coincidem com as áreas em que há exposição à AFB1 e de áreas infetadas pelo vírus da hepatite B (Tang *et al.*, 2018).

A carcinogénese do CHC quando induzida por álcool resulta da recorrência de processos inflamatórios e, da combinação de ciclos de necrose hepatocitária e de ciclos regenerativos com base no stress oxidativo, resultando numa condição de cirrose hepática (Farazi & DePinho, 2006).

O consumo excessivo de álcool capaz de provocar uma lesão crónica hepática leva a uma segregação exacerbada de espécies reativas de oxigénio (ROS), que consequentemente resultará em alterações nas interações existentes em substâncias lipídicas e proteicas, assim como no ADN e ARN, pelo que é gerada instabilidade genómica, assim como se assiste à insuficiência das suas vias de reparação (Seitz & Stickel, 2007).

A ação da enzima álcool desidrogenase e do citocromo P450 2E1(CYP2E1), leva à síntese de metabolitos do etanol, acetaldeído e vários ROS, que funcionam como indutores de stress oxidativo crónico e de inflamação crónica, levando à cirrose e eventualmente à malignidade (Seitz & Stickel, 2007). Na sua maioria, o álcool atua sinergicamente com vírus hepatotrópicos, de maneira que a probabilidade de originar CHC está aumentada (Lin *et al.*, 2013).

A cirrose hepática alcoólica, à semelhança das hepatites virais B e C, foi considerada como fator de risco relevante para o desenvolvimento do CHC. Estudos revelam que cerca de 10% a 20% dos consumidores de bebidas alcoólicas em quantidades elevadas (cerca de 30 a 50 g por dia), desenvolvem um quadro de cirrose hepática, tendo sido, também, avaliada a taxa de incidência anual do carcinoma hepático nestes doentes, compreendendo, assim, um intervalo de 1,9% a 2,6% (Matsushita & Takaki, 2019).

Independentemente da causa relacionada ao CHC, este está normalmente associado a outras hepatopatias. De maneira que fatores genéticos como a tirosinase, hemocromatose, fatores nutricionais e tóxicos de que são exemplo o álcool ou a obesidade (esteatose hepática), aflatoxina e o tabagismo, fatores de risco infecciosos ou virais como as hepatites crónicas B e C, fatores imunológicos como a hepatite crónica ativa autoimune e a cirrose biliar primária representam o conjunto de riscos capazes de promover o CHC (Ferenci *et al.*, 2010).

1.3.2 Cirrose hepática

A) Definição:

A cirrose hepática define-se por uma alteração hepática disseminada, na qual a arquitetura normal do fígado é substituída por nódulos regenerativos, separados por faixas de tecido fibroso (Figura 3), o que consequentemente levará a uma diminuição das funções de síntese e de excreção do fígado, à hipertensão portal com anastomoses porto-sistémicas e a um maior risco de desenvolvimento do carcinoma hepatocelular. É considerada a principal doença crónica do fígado, tratando-se de uma doença severa que decorre de diferentes fatores que contribuem para a inflamação hepática crónica (Longo & Fauci, 2013).

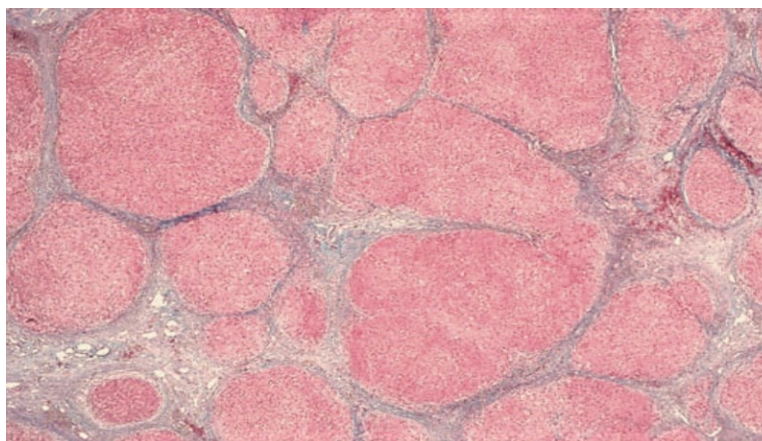


Figura 3- Imagem histológica de um fígado cirrótico com alteração na arquitetura hepática resultante da fibrose e regeneração de nódulos (2×). Adaptado de Longo & Fauci, 2013. Retirado a 20/08/2020.

Independentemente da etiologia da cirrose, as suas características patológicas compreendem o desenvolvimento de fibrose, observando-se uma deformação arquitetónica, acompanhada da formação de nódulos regenerativos, do qual resulta uma diminuição da massa hepatocelular e, portanto, uma diminuição da sua função, assim como, numa alteração do fluxo sanguíneo. A fibrose é induzida a partir da ativação de células estelares hepáticas, pelo que se verifica um aumento da quantidade de colagénio e de outros componentes da matriz extracelular (Costa *et al.*, 2016).

B) Epidemiologia:

A cirrose hepática é, de facto um problema crítico de saúde pública em todo o mundo, apresentando uma taxa de mortalidade que varia conforme as diferenças geográficas, socioeconómicas e demográficas (Icaza *et al.*, 2017).

Tornou-se uma das causas primárias tanto de morbilidade como de mortalidade. A Global Burden of Disease relatou o aumento significativo do número de mortes devido à cirrose hepática entre 1980 e 2010, tendo sido de 676.000 mortes e mais de 1 milhão de mortes, respetivamente. Esse aumento inclui o Caribe, a América Latina, na qual o México apresenta o número de mortes mais elevado, a Ásia, onde a incidência é maior na Tailândia, a Oceânia, África e Europa. Importante realçar que a maior taxa de mortalidade padronizada pela idade corresponde ao Egito (Mokdad *et al.*, 2014).

A crescente prevalência desta patologia deve-se, essencialmente, à também crescente carga dos fatores de risco que lhe estão associados. De facto, desde 2005 a 2015, a prevalência global de cirrose hepática, promovida pelo consumo e abuso de álcool aumentou 16,1%, comparativamente com o VHB (11,9%), o VHC (14,2%) e outros (9,9%) (Wong & Huang, 2018).

Esta condição hepática é, na maioria das vezes, negligenciada até surgirem complicações como a ascite, a PBE, a encefalopatia hepática ou até mesmo a HDAv (Nusrat *et al.*, 2014).

Mais de metade dos pacientes diagnosticados com cancro de fígado possuem cirrose hepática. Em 2012, a prevalência de carcinoma hepático foi a quinta entre todos os cancros, perfazendo 9,1% dos óbitos por cancro em todo o mundo (Chung *et al.*, 2018).

C) Etiologia:

Etiologicamente, fatores como o consumo excessivo de álcool, infeções decorrentes do vírus da hepatite B, C e D distúrbios metabólicos (hemocromatose, doença de Wilson, por exemplo), doenças autoimunes, síndrome metabólica ou patologias da via biliar representam as causas mais comuns da cirrose hepática, tal como drogas e toxinas (Tabela 1) (Longo e Fauci, 2013).

Tabela 1- Fatores etiológicos associados à cirrose hepática. Adaptado de Longo e Fauci, 2013.

FATORES ETIOLÓGICOS DA CIRROSE	
Alcoolismo	Cirrose Cardíaca
Hepatite viral crônica: Hepatite B, C e D	Cirrose Biliar: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cirrose Biliar Primária (CBP) ▪ Colangite Esclerosante Primária ▪ Colangiopatia Autoimune
Hepatite Autoimune (HAI)	Cirrose criptogénica
Esteato-hepatite não alcoólica (EHNA)	Doença hepática metabólica hereditária: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hemocromatose ▪ Deficiência de antitripsina-α 1 ▪ Doença de Wilson ▪ Fibrose Cística

O uso de álcool acelera a frequência da descompensação hepática e duplica o risco de mortalidade nestes pacientes. A sua degradação ocorre a nível hepático e deve-se ao papel quer da enzima álcool desidrogenase (ADH), quer do citocromo P-450E1 (CYP2E1), ambos responsáveis por degradar determinadas quantidades de álcool, promovendo a sua conversão em acetaldeído (etanol) (Costa *et al.*, 2016).

Quando a inflamação hepática deriva da presença do vírus da hepatite, este tem a capacidade de se replicar somente em células hepáticas humanas, pelo que induzem o aumento do stress oxidativo intracelular como resultado do aumento da produção de ROS, da lipoperoxidação e, por último, da diminuição mitocondrial de antioxidantes como é exemplo, a glutatona (GSH) (Costa *et al.*, 2016).

No passado, a cirrose era considerada irreversível, no entanto, hoje sabe-se que, a remoção do fator subjacente que a originou, pode contribuir para a reversão da fibrose que a define e é observada, por exemplo, em indivíduos com hemocromatose e com hepatite C crónica, após tratamentos específicos bem-sucedidos, ou mesmo em pacientes que possuam uma hepatopatia alcoólica, em que a interrupção do consumo de álcool se torna impreterível para a reversibilidade cirrótica (Nusrat *et al.*, 2014).

1.3.3 Hepatites

A) Definição:

A hepatite viral corresponde a uma doença infecciosa sistémica causada por vírus hepatotrópicos, isto é, com predileção para células hepáticas, entre eles destacam-se cinco vírus distintos entre si, nomeadamente, o vírus da hepatite A, VHB, VHC, o vírus da hepatite D e vírus da hepatite E. Estes vírus reconhecem diferentes modos de transmissão e possuem antecedentes naturais de infeção (Tabela 2) (Lanini *et al.*, 2018).

Os vírus da hepatite são uma das maiores causas de doenças hepáticas em todo mundo e possuem um amplo espectro de sintomatologia associada, podendo variar de um estado assintomático ou apresentar-se sob a forma aguda e fulminante ou na forma crónica se a doença decorrer há mais de seis meses. Pacientes com hepatite viral crónica apresentam potencial progressão para desenvolverem cirrose hepática e consequentemente CHC (Blum, 2016).

Estas patologias divergem entre si quanto ao seu modo de transmissão, sendo as mais frequentes: a transmissão oro-fecal, a ingestão de alimentos contaminados, a transmissão sexual, as hemotransfusões, a transmissão vertical, assim como o uso de drogas injetáveis e os tratamentos de hemodiálise. Deste modo, o contacto com fluidos e secreções humanas como sangue, fezes e sémen são as principais vias responsáveis pelo contágio (De Sousa *et al.*, 2020).

Tabela 2- Características clínicas e epidemiológicas da hepatite viral; **IG:** imunoglobulina; **IGHB:** imunoglobulina da hepatite B. Adaptado de Longo & Fauci, 2013.

Modo de transmissão		VHA	VHB	VHC	VHD	VHE
	Tempo de incubação	15 a 45 dias (~30)	30 a 180 dias (~60–90)	15 a 160 dias (~ 50)	30 a 180 dias (~60–90)	14 a 60 dias (~40)
	Início da doença	Aguda	Insidiosa ou aguda	Insidiosa	Insidiosa ou aguda	Aguda
	Idade	Crianças e jovens adultos	Jovens adultos, bebês e crianças	Qualquer idade, porém mais comum em adultos	Qualquer idade, porém mais comum em adultos	Adultos (20-40 anos)
	Oro-Fecal	+++	-	-	-	+++
	Percutânea		+++	+++	+++	-
	Perinatal	-	+++	±	+	-
Clinicamente	Sexual	±	++	±	++	-
	Severidade	Leve	Ocasionalmente severa	Moderada	Ocasionalmente severa	Leve
	Progressão para cronicidade	Nenhum	Ocasionalmente (1–10%)	Comum em cerca de 85% dos casos	Comum	Nenhum
	Portadores	Nenhum	0.1 a 30 %	1.5 a 3.2%	Variável	Nenhum
	Cancro	Nenhum		+	±	Nenhum
	Prognóstico	Excelente	Piora com a idade	Moderado	Aguda- Bom Crônica- Mau	Bom
	Profilaxia	IG, vacina inativada	IGHB, vacina recombinante	Nenhum	Vacina do VHB Interferão ou Interferão peguilhado	Vacina
	Tratamento	Nenhum	Interferão Lamivudina Adefovir Interferão peguilhado Entecavir Telbivudina Tenofovir	Ribavirina Telaprevir Boceprevir		Nenhum

Todas as formas de hepatite viral caracterizam-se pela desorganização lobular, mas também poderão ser diagnosticadas pela degeneração balonar e necrose, através da presença de colestase canalicular, pela ativação e consequente hiperplasia de células Kupffer, pela regeneração hepatocelular e infiltrados de células mononucleares sinusoidais e lobulares e corpos apoptóticos (Figura 4) (Zarrin & Akhondi, 2020).

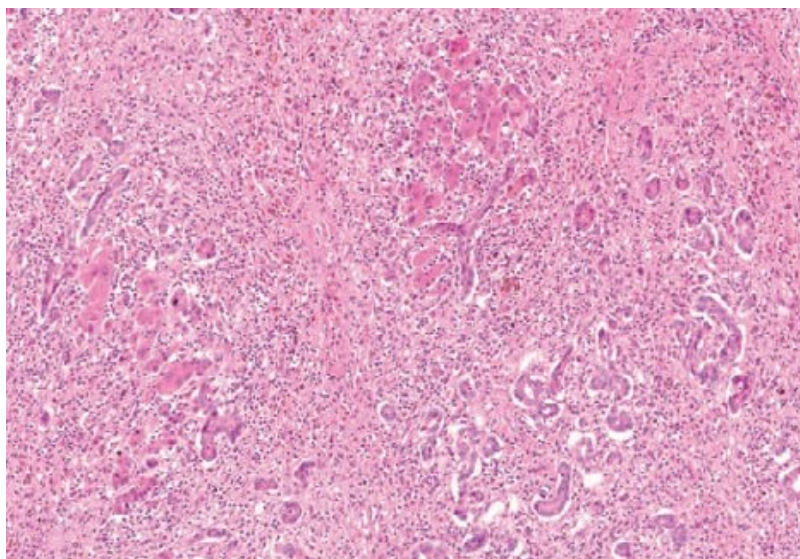


Figura 4- Hepatite viral aguda com necrose hepática, colapso do parênquima hepático e reação dos ductos hepáticos (10×). Adaptado de Longo & Fauci, 2013. Retirado em 28/05/2020.

B) Epidemiologia:

Globalmente, a infecção pelo vírus da hepatite afeta cerca de mais de 300 milhões de pessoas, com aproximadamente 1,3 milhões de mortes por ano (Waheed *et al.*, 2018). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima-se que uma em cada três pessoas no mundo terão sido infetadas pelo vírus VHB e VHC. Foi reportado que cerca de 2 mil milhões de pessoas foram infetadas pelo VHB, aproximadamente 185 milhões de indivíduos estão infetados com o VHC e, ainda, 20 milhões de pessoas infetadas pelo VHE (Jefferies *et al.*, 2018). A mortalidade associada à hepatite viral revela-se maior na Ásia Oriental e Ásia Meridional, correspondendo a 52% do número total de mortes (Wiktor & Hutin, 2016).

A hepatite viral A revela uma maior incidência na região da África subsariana, Índia, Paquistão e, por último no Afeganistão. Por outro lado, a hepatite viral E prevalece no continente Africano, na Ásia, no Médio Oriente e América Central. A infecção pelo vírus da hepatite D geralmente, apresenta-se endémica na região da África central, ao nível da bacia do Amazonas, na Europa mediterrânica e nos países do Leste deste continente, bem como nalgumas partes da Ásia. Tal acontece devido à sua associação ao VHB (Jefferies *et al.*, 2018).

Estima-se que cerca de 250 milhões de indivíduos apresentam infecção crónica da hepatite viral. Estudos revelam que cerca de 15% a 25% das pessoas com infecção crónica pelo VHB morrem de cirrose ou cancro de fígado. De realçar a elevada taxa de prevalência nas regiões da África Subsaariana e do Pacífico Ocidental, identificadas pela presença do antígeno de superfície do VHB (AgHBs), portanto considerados como zonas de endemia média-alta a alta (Sanyal *et al.*, 2017).

Denota-se uma grande variação nas estimativas da prevalência do AgHBs entre países, que pode ser parcialmente explicada pela variação dos fatores de risco e das vias de transmissão que divergem entre regiões (Figura 5). Mais de 95 milhões de indivíduos infetados pelo vírus vivem na região ocidental do Pacífico e mais de 75 milhões na região africana (Schweitzer *et al.*, 2015).

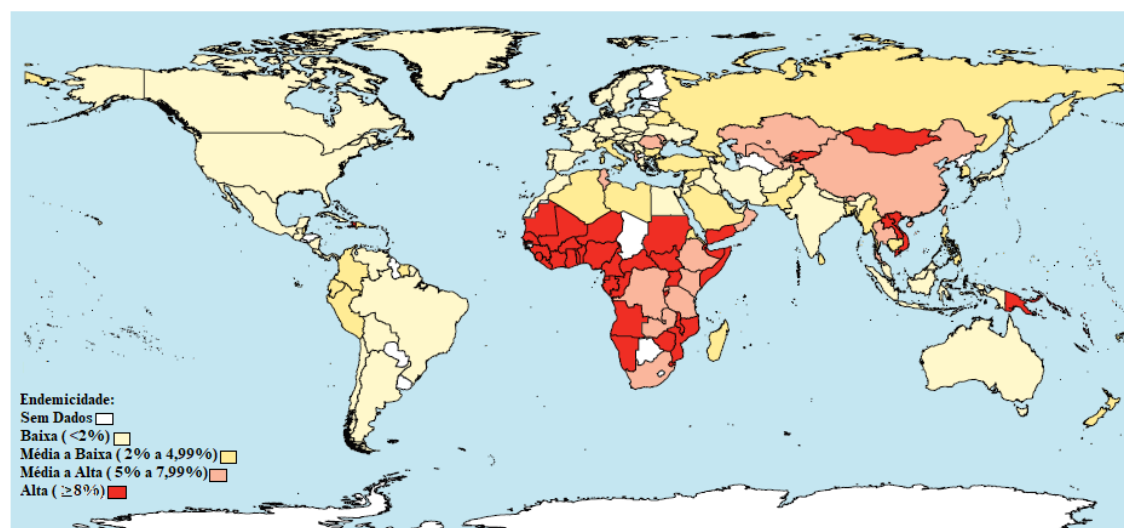


Figura 5- Endemicidade a nível global da prevalência de AgHBs. Adaptado de Schweitzer *et al.*, 2015. Retirado em 5/6/2020.

A nível mundial, o VHC é um dos principais causadores de morbilidade e mortalidade, sendo que estudos recentes mostram um aumento de 2,8% na prevalência da seropositividade de indivíduos infetados com o vírus, o que corresponde a mais de 185 milhões de infeções em todo o mundo (Petruzziello *et al.*, 2016).

C) Etiologia:

A hepatite viral A pode ser transmitida de diversas formas, através de secreções e fluidos, água contaminada, sendo que são identificados como fatores de risco o internamento hospitalar, contactos pessoais íntimos com indivíduos infetados, viagens para países com surtos endémicos, ocupações profissionais de risco, como é o caso dos profissionais da área da saúde, progenitores toxicodependentes e homossexualidade (Iorio & John, 2020).

Face à transmissão da hepatite viral B, pode ocorrer de variadas formas, entre as quais, a transmissão de mãe para filho, transmissão sexual, partilha de seringas, transfusões sanguíneas, uso de instrumentos cortantes ou perfurantes contaminados visto que a hepatite B pode ser transmitida através de secreções e fluídos (Burns & Thompson, 2014).

Como a hepatite viral D é uma patologia que deriva da infeção da hepatite B, os fatores de risco são coincidentes, assim como pacientes com a hepatite C ou portadores do VIH apresentam um elevado risco de contágio pelo vírus da hepatite D. No que diz respeito aos fatores de risco da infeção pelo VHC, são muito similares aos apresentados anteriormente, para o VHB (Lopes & Schinoni, 2011).

Sabe-se que, a hepatite viral E assemelha-se, clinicamente, à hepatite viral A e que, o sexo masculino possui maior probabilidade de ter sintomas clínicos em comparação com o sexo feminino. Como fator de risco conhecido deste tipo de hepatite temos o consumo de água contaminada, tal como viajar para áreas endémicas, contactos pessoais com pacientes infetados, transmissão parental e transfusões de sangue. Especificamente para os genótipos 3 e 4 do VHE destaca-se como fator de risco o consumo de carne de porco mal passada ou o consumo de vísceras de animais, ou até mesmo de vegetais crus (Kmush *et al.*, 2015).

1.3.4 Doença hepática gordurosa não alcoólica / esteatose hepática não alcoólica

A) Definição:

A esteatose corresponde à característica histológica que une as várias formas da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), porém trata-se de uma lesão comum e não específica que pode ser vista na base de diversas doenças hepáticas. Convencionalmente, esta condição envolve pelo menos cerca de 5% dos hepatócitos até ser considerada clinicamente significativa (Brown & Kleiner, 2015).

Numa fase inicial, a doença hepática gordurosa não alcoólica caracteriza-se pelo aumento da acumulação de lípidos ou triglicéridos (TG) no fígado em indivíduos não consumidores de álcool ou aqueles em que a ingestão de álcool é reduzida (Figura 6). Esta acumulação lipídica é promovida por múltiplos fatores, entre os quais o aumento da lipólise das células adiposas ou pelo aumento da ingestão de ácidos gordos (Koo, 2013).

A deficiência da beta oxidação dos ácidos gordos, resultante da disfunção mitocondrial associada à resistência à insulina, que por norma precede a DHGNA, tal como a nova lipogénese hepática contribuem para a condição de esteatose hepática. Finalmente, a redução da depuração de lípidos, frequentemente associada à resistência à insulina, pode também estimular a deposição de triglicéridos a nível hepático (Koo, 2013).



Figura 6- Modelo para a acumulação de triglicéridos no fígado na fase inicial da esteatose hepática não alcoólica; **AG**: ácidos gordos; **TG**: triglicéridos; **VLDL**: lipoproteína de densidade muito baixa. Adaptado de Koo, 2013. Retirado em 5/04/2020.

Esta patologia foi dividida e agrupada em esteatose hepática não alcoólica, na qual predomina a esteatose macrovesicular estando associada ou não a processos inflamatórios, e a esteato-hepatite não alcoólica. A esteatose hepática não alcoólica apresenta como principais características histológicas a esteatose macrovesicular, a degeneração balonar dos hepatócitos, a presença de inflamação difusa, principalmente a nível lobular, de corpos apoptóticos, e de corpos Mallory-Denk (Brown & Kleiner, 2015).

Contrariamente ao que ocorre na esteato-hepatite não alcoólica (Figura 7), que se refere a um padrão específico de lesão hepática que pode ser reconhecido mesmo que esteja presente com outras hepatopatias. Numa fase inicial da doença, as alterações histológicas detêm uma distribuição distinta, concentrando as suas alterações mais severas na zona III acinar (hepatócitos adjacentes às veias centrais - pericentrais), contudo com a progressão da doença, esta pode disseminar-se uniformemente pelos ácinos hepáticos ou até mesmo distribuir-se de forma irregular (Brown & Kleiner, 2015).

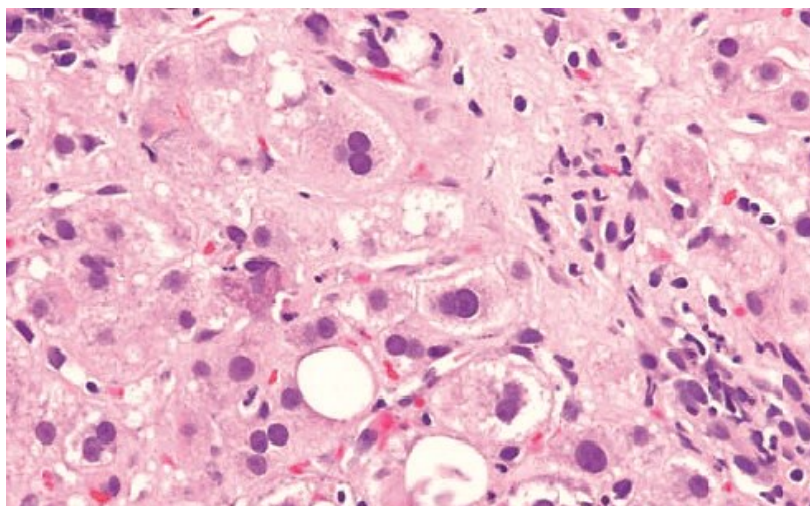


Figura 7- Imagem histológica da esteatohepatite não alcoólica (20×). Adaptado de Longo & Fauci, 2013. Retirado em 14/05/2020.

De um modo geral, os indivíduos que desenvolvem esteatose apresentam um quadro assintomático, porém quando a deposição de lipídios no fígado é exacerbada e pronunciada, assiste-se ao aumento do volume hepático, isto é, pode ocorrer hepatomegalia, além de poderem apresentar dor na região do hipocôndrio direito e, ainda, de por vezes ocorrer um quadro de insuficiência hepática. Trata-se de uma condição patológica benigna e reversível, que contribui como fator de risco para o desenvolvimento de manifestações hepáticas nefastas, em particular a esteato-hepatite, fibrose e cirrose (Bucho, 2012).

B) Epidemiologia

A esteatose hepática não alcoólica é considerada a doença hepática mais comum nos países industrializados ocidentais (Bellentani, 2017). Nos últimos 20 anos tem-se assistido a um aumento da sua prevalência, tendo sido estimada, a nível mundial, uma prevalência de aproximadamente 25% (Araújo *et al.*, 2018; Perumpail *et al.*, 2017). Apresenta-se elevada em todos os continentes de uma forma geral, contudo as taxas mais elevadas são relatadas no Médio Oriente (32%) e na América do Sul (31%), seguido da Ásia (27%), dos EUA (24%) e da Europa (23%), sendo menos comum na África, com cerca de 14% (Younossi *et al.*, 2017).

Por outro lado, a prevalência global do seu subtipo, denominado por EHNA, que é categorizado histologicamente como esteato-hepatite não alcoólica, com um curso potencialmente progressivo capaz de conduzir à fibrose hepática, cirrose, CHC ou até mesmo ao transplante hepático, foi estimada entre os 3% e os 5% (Younossi, 2019).

A DHGNA está associada a várias condições metabólicas, como a obesidade, a resistência à insulina, a diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), a hipertensão, a hiperlipidemia, e, por fim a síndrome metabólica. De facto, o aumento da sua prevalência está estritamente relacionado com o aumento na prevalência destes fatores. Devido à prevalência crescente da obesidade e da DMT2 quer na população pediátrica, quer na população adulta, juntamente com o envelhecimento da população mundial, a prevalência da DHGNA está a aumentar. A taxa de CHC relacionado com DHGNA está, igualmente, a aumentar, tal como a procura de fígados para transplante (Younossi *et al.*, 2017).

A mortalidade global por cada 1000 pessoas ao ano resultou ser de 15,44 para pacientes com esteatose hepática não alcoólica e cerca de 25,56 nos pacientes que possuem esteato-hepatite não alcoólica. A causa mais comum de morte entre pacientes com esta patologia, são as doenças cardiovasculares, correspondendo a 5 % a 10% destes doentes (Younossi, 2019).

C) Etiologia

Esta patologia é influenciada pela combinação de fatores genéticos, demográficos, ambientais e clínicos (Tabela 3). Os fatores de risco mais prevalentes, que contribuem para o desenvolvimento da esteatose, incluem a obesidade, sendo que a sua prevalência na população obesa varia de 30% a 37%, a variação do estilo de vida e a síndrome metabólica - resistência à insulina (Perumpail *et al.*, 2017).

Tabela 3- Fatores de risco associados à esteatose hepática: estabelecidos e suspeitáveis. Adaptado de Perumpail *et al.*, 2017.

FATORES DE RISCO ESTABELECIDOS	FATORES DE RISCO SUSPEITÁVEIS
<input type="checkbox"/> OBESIDADE <input type="checkbox"/> DIABETES MELLITUS TIPO 2 <input type="checkbox"/> HIPERTRIGLICERIDEMIA <input type="checkbox"/> SÍNDROME METABÓLICO	<input type="checkbox"/> HIPOPITUITARISMO <input type="checkbox"/> HIPOGONADISMO <input type="checkbox"/> APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO <input type="checkbox"/> SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLIQUÍSTICOS <input type="checkbox"/> NUTRIÇÃO PARENTERAL TOTAL <input type="checkbox"/> CONSUMO EXCESSIVO DE FRUTOSE <input type="checkbox"/> PERDA DE PESO ABRUPTA <input type="checkbox"/> GENE PNPLA3 E TM6SF2

1.4 Manifestações clínicas orais de patologias hepáticas

A cavidade oral pode refletir disfunções hepáticas, nomeadamente a cirrose hepática, na forma de icterícia nas membranas mucosas, hemorragias, gengivite, hemorragia gengival, halitose (fedor hepaticus), queilite, língua atrófica e lisa, xerostomia, bruxismo e dermatite perioral. Nestes pacientes as doenças periodontais crônicas são bastante frequentes (Panov, 2013).

Os estudos de Lins e Falcao (2012), após a verificação dos resultados empíricos, concluíram que muitos fatores podem influenciar a evolução da doença periodontal, infecções orais e cáries dentárias, como a falta de higiene oral, o nível de educação, a medicação, que poderá causar diminuição da produção de saliva, o stress e a depressão (Lins & Falcao, 2012).

Pacientes com cirrose avançada possuem uma elevada probabilidade de apresentar uma higiene oral deficiente, particularmente em casos associados ao abuso de álcool. Como referido por Cruz-Pamplona et al. (2011), pacientes com cirrose possuem piores condições dentárias, tendo sido referida uma correlação entre a existência da doença e da negligência com a higiene oral (Cruz-Pamplona *et al.*, 2011).

A maioria das patologias associadas à hepatite C são a xerostomia, síndrome de Sjögren, sialoadenite e em particular o líquen plano (Tabela 4). A xerostomia aumenta a vulnerabilidade dos pacientes às caries e a alterações nos tecidos moles orais que, combinadas com uma higiene oral deficiente aumentam a probabilidade do desenvolvimento de candidíase (Cruz-Pamplona *et al.*, 2011).

Tabela 4 - Manifestações orais comuns em pacientes infetados com o VHC. Adaptado de Minhota, 2016.

Doenças dermatológicas	Outras doenças da Cavidade Oral
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Líquen Plano ✓ Eritema Multiforme ✓ Doença de Behçet 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Carcinoma de células escamosas ✓ Úlceras bucais ✓ Candidíase ✓ Pigmentação da mucosa jugal ✓ Petéquias ✓ Hiperqueratose friccional
Glândulas salivares	Doenças dentárias e periodontais
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Xerostomia ✓ Sialodenite ✓ Síndrome de Sjögren 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Cárie dentária ✓ Gengivite

Provas epidemiológicas sugerem que o líquen plano pode estar diretamente associado à hepatite C, apesar dos dados apresentados serem controversos. Esta correlação parece ser dependente de uma variável geográfica, sendo mais comum nos países mediterrânicos e no Japão. Bagán *et al.* (1998) verificaram no seu estudo uma maior prevalência de hepatite C no grupo de pacientes com líquen plano do que no grupo de controlo (Bagán *et al.*, 1998; Cruz-Pamplona *et al.*, 2011).

De realçar que, os profissionais de saúde oral revelam especial interesse pelos doentes hepáticos, dado que o fígado tem um papel vital na função metabólica, incluindo a secreção biliar, necessária à absorção de gordura, transformação do açúcar em glicogénio, excreção de bilirrubina, entre tantas outras (Krasteva *et al.*, 2008).

A presença de disfunção hepática poderá levar a anomalias no metabolismo de aminoácidos, de proteínas, hidratos de carbono e lípidos. Muitas das funções bioquímicas hepáticas, tal como a síntese de fatores de coagulação poderão estar afetadas, contribuindo para o aparecimento de patologias orais como o vírus Epstein-Barr, no caso da infeção pelo VHB, e de crioglobulinemia, linfoma maligno, síndrome de Sjögren e líquen plano, face à infeção pelo VHC (Krasteva *et al.*, 2008).

Relativamente ao CHC, cerca de 50% dos casos apresentam metástases, nomeadamente nos pulmões, nos gânglios linfáticos abdominais, no diafragma, nas glândulas adrenais, e no tecido ósseo. As metástases do CHC na cavidade oral e na maxila são, geralmente, muito raras, no entanto deve ser considerado no diagnóstico diferencial de qualquer paciente que possua uma massa na cavidade oral de rápido crescimento, dado que foram relatados casos de pacientes portadores do VHC que a partir de uma massa mandibular com crescimento rápido e progressivo, foi-lhes diagnosticado o CHC (Lasiter *et al.*, 2011).

2. PERIODONTITE

2.1 Definição:

O termo “periodontite” advém da combinação de duas palavras, “periodonto” que define as estruturas que envolvem e suportam os dentes, e o termo “íte”, que significa inflamação (Mehrotra & Singh, 2020).

A periodontite é definida por uma doença infecciosa e inflamatória manifestada pela inflamação generalizada dos tecidos de suporte dentário e capaz de comprometer a sua integridade, conduzindo à perda de inserção clínica progressiva, pela destruição gradual do ligamento periodontal, à reabsorção óssea alveolar e consequentemente, pode levar à perda de peças dentárias (Newman *et al.*, 2019).

A resposta do hospedeiro é um fator determinante para esta patologia, dado que fatores como a acumulação de placa bacteriana e de cálculo, fatores genéticos, ambientais e sociais podem induzir a progressão e desenvolvimento da doença periodontal. Os efeitos destrutivos provocados pela periodontite não se limitam apenas ao periodonto, podendo, também, originar efeitos nocivos ao nível da saúde sistémica destes pacientes (Mehrotra & Singh, 2020).

Essencialmente, esta patologia periodontal resulta da interação complexa entre os mecanismos de defesa do hospedeiro e o biofilme dentário presente na cavidade oral (Lang & Lindhe, 2015). É capaz de afetar cerca de 20% a 50% da população mundial, sendo igualmente prevalente nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento. Assim, a elevada prevalência da doença periodontal em adolescentes, adultos e idosos torna-se uma preocupação de saúde pública (Nazir, 2017).

2.2 Etiopatogénese:

A cavidade oral encontra-se colonizada por uma grande diversidade de micro-organismos, que, no seu amplo espectro compõem a microflora oral, nomeadamente a *Treponema*, *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Capnocytophaga*, *Peptostreptococcus*, *Actinobacillus* e, por último, a *Eikenella Fusobacterium* (Bui, *et al.* 2019).

O biofilme dentário subgingival apresenta na sua composição estirpes bacterianas específicas que têm vindo a ser relacionadas com doenças periodontais e identificadas como os precursores da periodontite quando presentes em quantidades suficientes, e em hospedeiros mais suscetíveis, quando existe comprometimento do sistema imune (Silva *et al.*, 2015).

A patogénese implícita na periodontite baseia-se num conjunto de complexas interações entre agentes patogénicos e a resposta imunitária do hospedeiro (Ferreira *et al.*, 2019). A periodontite é o resultado da interação de mecanismos de defesa do hospedeiro e um biofilme dentário composto por complexos bacterianos, em que se inserem as *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, e *Treponema denticola* (Socransky *et al.*, 1998).

Corresponde a uma doença inflamatória crónica de origem polimicrobiana, capaz de induzir a destruição dos tecidos de suporte dentário, potenciando tanto desequilíbrios orais como sistémicos. Destaca-se, globalmente, por ser uma das doenças infecciosas mais frequentes e prevalentes no ser humano e é, hoje em dia, reconhecida como causa mais comum de perda de peças dentárias em adultos (Roberts & Darveau, 2016).

Desta forma, a periodontite apresenta como principais características, a perda de tecido de suporte periodontal, manifestada pela perda progressiva da ligação clínica e avaliada radiograficamente a perda de tecido ósseo alveolar, a presença de bolsas periodontais, e a hemorragia gengival generalizada (Tonetti *et al.*, 2018).

Determinados fatores ambientais podem contribuir para o aumento do número de organismos oportunistas, mas, por outro lado, também podem favorecer a redução dos mecanismos de defesa do hospedeiro, ou contribuir para ambos. Resumidamente, a manifestação e progressão da periodontite reflete a interação entre diferentes fatores, entre eles, a ação de microorganismos bacterianos patogénicos, o estado do sistema imunitário do hospedeiro e por último, os fatores ambientais (Lang & Lindhe, 2015).

A perturbação da comunidade microbiana oral deve-se ou ao crescimento exponencial de microrganismos específicos ou não específicos, ou advém de alterações na resposta local do hospedeiro. Em condições de disbiose, em pacientes suscetíveis, múltiplas comunidades microbianas incitam uma resposta inflamatória no hospedeiro, levando ao dano dos tecidos que circundam os dentes (Roberts & Darveau, 2016).

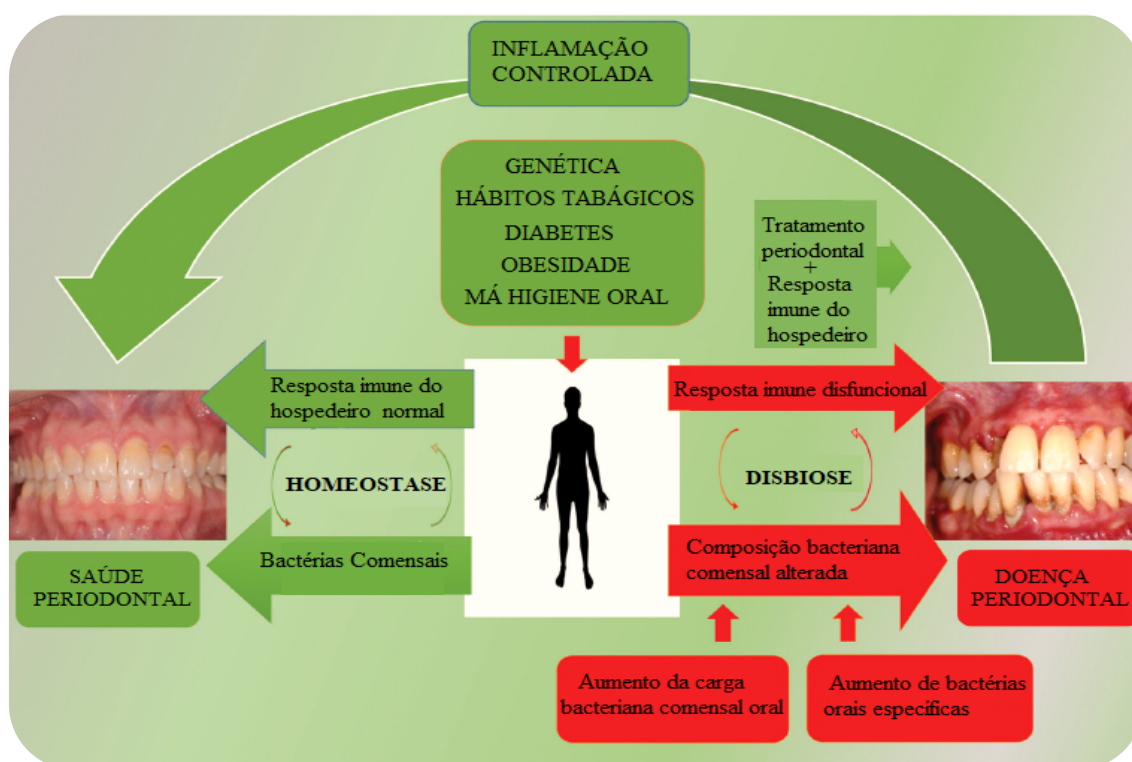


Figura 8- Saúde e doença periodontal em função da comunidade bucal periodontal e da resposta do hospedeiro. Tratamentos periodontais podem restaurar a homeostase. Adaptado de Roberts & Darveau, 2016. Retirada em 16/06/2020.

A saúde periodontal é o resultado do equilíbrio homeostático existente entre a quantidade e composição da comunidade oral microbiana e a resposta imunitária do hospedeiro. Determinados fatores de risco podem alterar esse equilíbrio, resultando numa comunidade microbiana oral disbiótica de composição bacteriana comensal oral alterada. Tais mudanças na comunidade bacteriana capazes de gerar uma resposta disfuncional do hospedeiro, incluem o aumento do número total de bactérias e/ou o crescimento de bactérias específicas (Figura 8) (Roberts & Darveau, 2016).

Assim, contrariamente ao que ocorre em condições de saúde periodontal, a comunidade microbiana é composta, predominantemente, por estirpes bacterianas gram negativas e anaeróbicas. Estes agentes patogênicos periodontais expressam uma ampla variedade de fatores de virulência que visam promover a colonização e invasão das bolsas periodontais, provocando, deste modo, distúrbios no sistema imune do hospedeiro (Kharlamova *et al.*, 2016).

Vários estudos têm vindo a revelar que os recetores Toll-like (TLRs) existentes nas células do hospedeiro permitem o reconhecimento de elementos patogénicos ou produtos que deles derivam, e ainda permitem a resposta imune inata e adaptativa no hospedeiro. Estes recetores interagem com componentes integrados nas paredes celulares das bactérias envolvidas na doença periodontal, principalmente os lipopolissacáridos (LPS) (Gu & Han, 2020).

Estudos apontam para a atividade de determinados microorganismos periodontais, tal como, a presença de citocinas inflamatórias existentes nas doenças sistémicas inflamatórias, destacando-se a interleucina beta-1 (IL-1 β), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), entre outros (Ferreira *et al.*, 2019).

Durante os períodos em que a periodontite se encontra ativa, verifica-se que o número de mastócitos/monócitos, linfócitos, fibroblastos e outros elementos celulares se encontra significativamente mais elevado. As citocinas pró-inflamatórias e os mediadores inflamatórios podem, individualmente ou em concertação, estimular a decomposição periodontal e a destruição de fibras de colagénio através da ação de metaloproteínases de matriz (MMPs) segregadas e ativadas durante o processo inflamatório e pela produção de prostaglandinas E2 (PGE2) (Silva *et al.*, 2015).

Consequentemente, irão permitir a rutura das fibras do ligamento periodontal, promovendo, deste modo a migração apical do epitélio juncional e a propagação em direção apical do próprio biofilme bacteriano ao longo da superfície radicular dos dentes (Muñoz-Carrillo *et al.*, 2020).

Todas as MMPs são importantes na resposta imune, porém a MMP-8 tem o papel de fragmentar fibras de colagénio tipo I e II, essenciais na manutenção da estrutura dentária, pelo que quando esta se encontra elevada, significa que o prognóstico da doença periodontal é pior. Existe também correlação entre o grau da periodontite e as concentrações de MMP-13, MMP-3 e MMP-2. Os efeitos da proliferação bacteriana e da libertação das MMPs correspondem à ativação de múltiplas células, mais concretamente, os fibroblastos, os queratinócitos, os macrófagos e as células endoteliais. Além de estimularem a reabsorção do osso alveolar através da fragmentação de elementos constituintes da matriz extracelular pelos osteoclastos (Toregeani *et al.*, 2014).

De um modo geral, as reações imunológicas e inflamatórias que contribuem para o desenvolvimento de doenças periodontais são induzidas por microrganismos que se desenvolvem nas superfícies de esmalte como biofilmes microbianos em contacto próximo com o epitélio juncional e sulcular do hospedeiro. O modo de crescimento do biofilme da placa dentária provavelmente é influenciado pela patogenicidade dos elementos microbianos orais (Frédéric *et al.*, 2018).

Embora a etiologia das doenças periodontais seja essencialmente bacteriana, a patogénese é mediada pela resposta imune do hospedeiro. Assim, qualquer desregulação na produção de mediadores inflamatórios em resposta ao desafio microbiano disbiótico leva à produção de produtos tóxicos pelas células hospedeiras, que quando em excesso tornam-se responsáveis pela destruição do tecido ao redor dos dentes (Figura 9) (Frédéric *et al.*, 2018).

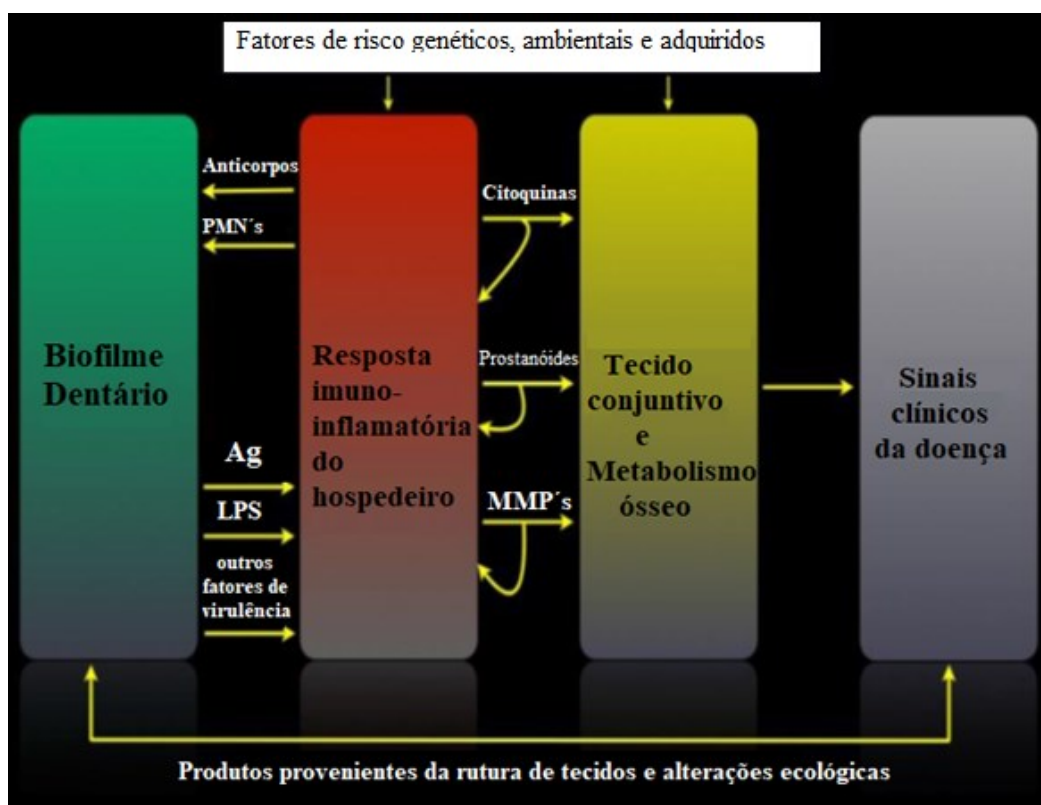


Figura 9- Esquema da patogénese das doenças periodontais e peri-implantares. **Ag:** Antígenos; **PMNs:** neutrófilos polimorfonucleares; **MMPs:** metaloproteinases de matriz; **LPS:** lipopolissacáridos). Adaptado de Frédéric *et al.*, 2018. Retirado em 17/04/2020.

2.3 Classificação

Em 2018, a Academia Americana de Periodontologia (AAP) e a Federação Europeia de Periodontologia (FEP) propuseram uma nova classificação das doenças periodontais e peri-implantares, vindo substituir a classificação proposta por *Armitage* em 1999 (Tonetti *et al.*, 2018).

Perante o novo sistema de classificação a periodontite deixa de ser distinguida quanto à sua forma como crónica ou agressiva, passando a apresentar-se numa única categoria, caracterizada com base num sistema multidimensional de estadiamento (estadio) e graduação (grau). Com base na fisiopatologia, foram então reconhecidas três formas distintas de periodontite: a periodontite necrosante, caracterizada pela presença de dor, ulceração da margem gengival e/ou depósitos de fibrina em locais com papilas gengivais caracteristicamente lesadas e, em alguns casos, existe exposição do osso alveolar marginal, a periodontite como manifestação direta de doenças sistémicas e, por último, em periodontite. A maioria dos casos clínicos de periodontite não apresentam as características locais da periodontite necrosante ou as características sistémicas de um distúrbio imunitário, que tem como manifestação secundária a periodontite (Tonetti *et al.*, 2018)

Deste modo, na atual classificação o estadiamento depende da gravidade da doença quanto à sua apresentação, bem como da complexidade da gestão da doença. Por outro lado, o grau fornece informação suplementar relativamente às características biológicas da doença, incluindo uma análise baseada no histórico da sua taxa de progressão ou através de uma avaliação do risco de progressão, além da análise de possíveis fracassos que envolvem os tratamentos periodontais e finalmente, avalia os riscos da doença ou do seu tratamento, que possam afetar negativamente a saúde geral do paciente (Papapanou *et al.*, 2018).

O estadio da periodontite reflete a severidade e/ou gravidade da doença, devendo ser, primeiramente definido pela perda de inserção clínica, que corresponde à “característica determinante” nesta classificação (Tabela 5). Porém, quando esta não existe recorre-se à perda do nível ósseo radiográfico (Steffens & Marcantonio, 2018).

Assim, o estadio da periodontite envolve uma avaliação dos locais onde a perda de inserção é maior, uma avaliação da perda de osso e da perda de peças dentárias devido à periodontite e outros fatores, tais como a máxima profundidade de sondagem, o padrão de perda óssea existente, o envolvimento de lesões de furca, defeitos ósseos verticais, o trauma oclusal e ainda as necessidades restaurativas (Ower, 2019).

Tabela 5- Classificação da periodontite segundo os estadios. Adaptado de Tonetti *et al.*, 2018.

		ESTADIOS DA PERIODONTITE			
		I	II	III	IV
SEVERIDADE	Perda de inserção clínica interproximal (local de maior perda)	1-2mm	3-4mm	>5mm	>5mm
	Perda óssea radiográfica	1/3 coronal (<15%)	1/3 coronal (15-30%)	Estende-se até à metade ou ao terço apical da raiz	Estende-se até à metade ou ao terço apical da raiz
	Perda Dentária	Sem perdas dentárias devido à periodontite	Sem perdas dentárias devido à periodontite	≤4 dentes perdidos devido à periodontite	≥5 dentes perdidos devido à periodontite
COMPLEXIDADE	Local	- Máxima PS ≤ 4 mm - Padrão de perda óssea horizontal	- Máxima PS ≤ 5 mm - Padrão de perda óssea horizontal	<u>Em adição ao estágio II:</u> - PS ≥ 6 mm - Perda óssea vertical ≥ 3 mm - Defeitos de furca (II ou III) - Defeitos de crista moderados	<u>Em adição ao estágio III:</u> - Disfunção Mastigatória; - Trauma oclusal 2 ^{ário} (mobilidade grau 2 ou 3); - Defeitos de crista severos; - Problemas mastigatórios - < 20 dentes remanescentes
EXTENSÃO	Cada um dos estádios, deve ser classificado quanto à extensão em: localizada (< 30% dos dentes envolvidos), generalizada (≥ 30% dos dentes envolvidos) ou padrão molar/incisivo .				

Na classificação da periodontite, o grau é representativo da taxa de progressão da “doença periodontal e indica quais os efeitos desta ao nível sistémico no indivíduo (Tabela 6). Este modelo de classificação compreende três diferentes graus: o grau A (progressão lenta), o grau B (progressão moderada) e, por fim, o grau C (progressão rápida) (Costa *et al.*, 2019).

Numa fase inicial, todos os indivíduos que possuem periodontite são considerados como grau B, podendo sofrer modificações com base em evidências de progressão diretas ou indiretas. Portanto, a fim de determinar o grau da periodontite avalia-se a perda de adesão clínica, para além de se avaliar a perda óssea sofrida ao longo dos últimos 5 anos, estimando o rácio existente entre a perda óssea presente e a idade do paciente (Costa *et al.*, 2019).

Após essa classificação, tem-se em consideração a presença de determinados fatores de risco, entre eles, os hábitos tabágicos e o diabetes mellitus, isto é, o nível de glicose sanguínea, que, também, possibilitam a alteração da graduação na periodontite (Steffens & Marcantonio, 2018).

Tabela 6- Classificação da periodontite baseada em graus que refletem características biológicas da doença periodontal. **HbA1c**: Hemoglobina glicosilada. Adaptado de Papapanou *et al.*, 2018.

			GRAU DE PERIODONTITE		
			A	B	C
CRITÉRIOS PRIMÁRIOS	Evidência direta de progressão	Informação longitudinal (perda óssea radiográfica/perda de inserção clínica)	Não existe evidência de perda, nos últimos 5 anos	< 2 mm em 5 anos	≥ 2 mm em 5 anos
	Evidência indireta de progressão	% perda óssea/idade	< 0,25 mm	0,25 -1 mm	> 1 mm
		Fenótipo do indivíduo	Depósitos densos de biofilme com níveis baixos de destruição periodontal	Destruição periodontal proporcional com os depósitos de biofilme	- Destruição periodontal excede o que seria expectável com os depósitos de biofilme - Padrões clínicos específicos sugestivos de períodos de rápida progressão e/ou doença de início precoce
MODIFICADORES DE GRAU	Fatores de risco	Hábitos tabágicos	Não fumador	<10 cigarros/dia	≥ 10 cigarros/dia
		Diabetes Mellitus	Normoglicêmico/sem diagnóstico de diabetes	HbA1c < 7% em diabéticos	HbA1c ≥ 7% em diabéticos

2.4 Fatores de risco associados à periodontite

Existem alguns fatores de risco importantes associados à doença periodontal, como o alcoolismo, os hábitos tabágicos, a diabetes, a obesidade ou peso aumentado. Por outro lado, a periodontite foi considerada também fator de risco para muitas outras patologias (Botelho *et al.*, 2020).

Segundo a literatura sabe-se que, a origem da periodontite é multifatorial e a forma clínica pela qual esta se expressa e manifesta depende de fatores associados à suscetibilidade do hospedeiro. Variam de indivíduo para indivíduo e diferenciam-se em fatores modificáveis, ou adquiridos e em fatores não-modificáveis, e por isso, intrínsecos ao hospedeiro. Assim, face aos fatores de risco modificáveis, estes são geralmente ambientais ou de natureza comportamental (Dyke & Dave, 2005).

Tal como outras doenças inflamatórias, a periodontite possui fatores de risco modificáveis comuns, como é evidente o tabagismo, o stress e a depressão, o consumo de álcool, a obesidade, a diabetes, a síndrome metabólica e, ainda, a osteoporose (Reynolds, 2014).

Os fatores de risco não modificáveis incluem os fatores genéticos, as doenças sistémicas e a idade. O componente genético não causa a doença, contudo torna os pacientes mais suscetíveis a um início ou a um desenvolvimento mais agravado da patologia periodontal. Alguns agentes patogénicos, como são exemplo, a *Porphyromonas gingivalis*, a *Tanarella forsythia* e o *Fusobacterium nucleatum*, também podem influenciar a gravidade da doença (Toregeani *et al.*, 2014).

Todos estes fatores têm a capacidade de provocar um aumento do número de marcadores inflamatórios sistémicos, assim como de alterar a regulação genética através de mecanismos biológicos (Reynolds, 2014).

Contudo, a acumulação de placa bacteriana e tártaro deve-se, principalmente, a técnicas de escovagem inadequadas, a técnicas precárias na remoção de placa interdentária, e ainda, ao número reduzido de visitas ao médico dentista. Logo, uma higiene oral deficitária conduz à inflamação gengival, que quando persiste, passa, também a ser um fator de risco da periodontite (Lertpimonchai *et al.*, 2017).

2.5 Manifestações clínicas orais e sistêmicas

A periodontite possui determinadas características clínicas capazes de a caracterizar e diagnosticar entre elas as alterações de cor, textura e volume gengival marginal, a hemorragia à sondagem derivada das bolsas periodontais existentes e a profundidade aumentada das bolsas, verificada pela reduzida resistência dos tecidos moles gengivais à sondagem. Para além disso, manifesta-se pela presença de recessões gengivais e de perda de inserção clínica, assim como pela reabsorção óssea, lesões de furca, dentes com mobilidade, além de perpetuar a esfoliação dentária (Lang & Lindhe, 2015).

As doenças periodontais, bem como certas perturbações sistêmicas partilham fatores etiológicos genéticos e/ou ambientais idênticos e, por isso indivíduos afetados podem apresentar manifestações de ambas as doenças. Algumas destas perturbações podem ter efeito direto sobre a inflamação periodontal através de alterações na resposta imunitária do hospedeiro à infeção periodontal, o que leva a uma perda significativa da inserção periodontal e do osso alveolar. Outras perturbações causam defeitos na gengiva ou nos tecidos conjuntivos periodontais ou provocam alterações metabólicas no hospedeiro que afetam vários tecidos do aparelho periodontal (Albandar *et al.*, 2018).

Atualmente, sabe-se que um grande número de distúrbios sistêmicos tal como certas medicações, normalmente usadas em tratamentos de patologias malignas, podem afetar o nível de inserção clínica periodontal, conduzindo à perda de suporte ósseo alveolar. Certas doenças e condições sistêmicas podem influenciar o curso da periodontite, resultando no aumento da sua ocorrência e severidade ou podem afetar os tecidos de suporte periodontal independentemente da inflamação induzida pelo biofilme da placa dentária, resultando na destruição dos tecidos periodontais (Albandar *et al.*, 2018).

Das patologias sistêmicas e condições que atingem os tecidos de suporte periodontal destacam-se as seguintes (acompanhadas de alguns exemplos):

1. Doenças sistêmicas com grande impacto na perda de tecidos periodontais, influenciando a inflamação periodontal:

1.1 **Doenças genéticas:**

- Associadas a perturbações imunológicas: Síndrome de Down; síndromes da deficiência de adesão de leucócitos; Síndrome de Papillon-Lefèvre; Neutropenia severa; Doenças de imunodeficiência primária; Síndrome de Cohen;
- Afetam a mucosa oral e o tecido gengival: Epidermólise bulhosa; Epidermólise bulhosa distrófica; Deficiência de plasminogénio;
- Afetam os tecidos conjuntivos: lúpus eritematoso sistémico, angioedema, síndromes Ehlers-Danlos;
- Associadas a distúrbios metabólicos e endócrinos: hipofosfatase.

1.2 **Doenças imunodeficientes adquiridas:** infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), neutropenia adquirida.

1.3 **Doenças inflamatórias**

2. Outras condições/doenças sistêmicas que influenciam a patogénese das doenças periodontais como: o diabetes mellitus, a obesidade, a osteoporose e artrite, medicação, hábitos tabágicos.

3. Distúrbios sistémicos que podem resultar em perda de tecidos periodontais independente da periodontite: Neoplasias, outras doenças que podem afetar os tecidos periodontais (Jepsen *et al.*, 2018).

2.6 Tratamento periodontal

O tratamento da periodontite visa prevenir a progressão da doença e minimizar os sintomas, de modo a restaurar as perdas de tecido periodontal e fornecer o suporte necessário a cada paciente na manutenção da saúde periodontal. Portanto, as intervenções terapêuticas contempladas no tratamento periodontal incluem técnicas de mudança comportamental, entre as quais as instruções de higiene oral adaptadas ao indivíduo, o apoio à cessação tabágica e a intervenção dietética, a instrumentação subgengival para remoção de placa e tártaro, a farmacoterapia local e sistêmica coadjuvante e ainda diferentes métodos cirúrgicos (Krishna & Stefano, 2016).

A instrumentação subgengival abrange três procedimentos distintos: o desbridamento, definido pela remoção ou rutura das estruturas que compõem a placa subgengival, sendo equivalente ao polimento supra-gengival, a destartarização e o alisamento radicular. Mais especificamente, a destartarização implica a remoção de placa bacteriana, tártaro e manchas presentes na coroa clínica e superfície radicular, enquanto que o alisamento radicular consiste na remoção do cimento radicular ou dentina superficial compostos por cálculo e contaminados com toxinas ou microrganismos (Graziani *et al.*, 2017).

Contudo, os procedimentos convencionais de desbridamento mecânico não permitem a eliminação total de bactérias periodontopáticas subgengivais, especialmente em áreas cujo acesso é limitado, tais como furcas, concavidades e bolsas periodontais profundas. Estudos verificaram que os efeitos da terapia mecânica em combinação com agentes antimicrobianos estão aumentados, dado que estes últimos possuem a capacidade de suprimir os restantes agentes patogénicos (Tanwar *et al.*, 2016).

Após diagnóstico e prognóstico periodontal estabelecidos procede-se ao início do tratamento periodontal. A fase inicial de tratamento consiste na eliminação de potenciais fatores etiológicos associados a patologias dentárias, gengivais e periodontais, potenciando a interrupção de progressão das doenças dentárias e periodontais. De um modo geral, esta etapa visa eliminar todos os processos infecciosos e inflamatórios que possam provocar problemas periodontais e outras patologias orais capazes de influenciar pejorativamente a saúde geral do paciente (Newman *et al.*, 2019).

A etapa seguinte ocorre quando a fase inicial foi concluída e bem-sucedida e corresponde à fase de manutenção de suporte periodontal, que tem por objetivo preservar os resultados periodontais obtidos, prevenindo a recidiva da doença. No decorrer desta etapa o doente periodontal entra na fase cirúrgica e na fase restauradora do tratamento, onde estão incluídas as cirurgias periodontais que visam tratar e melhorar a condição dos tecidos periodontais e tecidos circundantes. Isto pode incluir, quer a regeneração da gengiva, quer a regeneração óssea para melhor função e estética, a colocação de implantes, e por último, a terapia restaurativa. A figura 10 contempla uma árvore de decisão de necessidade de tratamento periodontal não cirúrgico (Newman *et al.*, 2019).

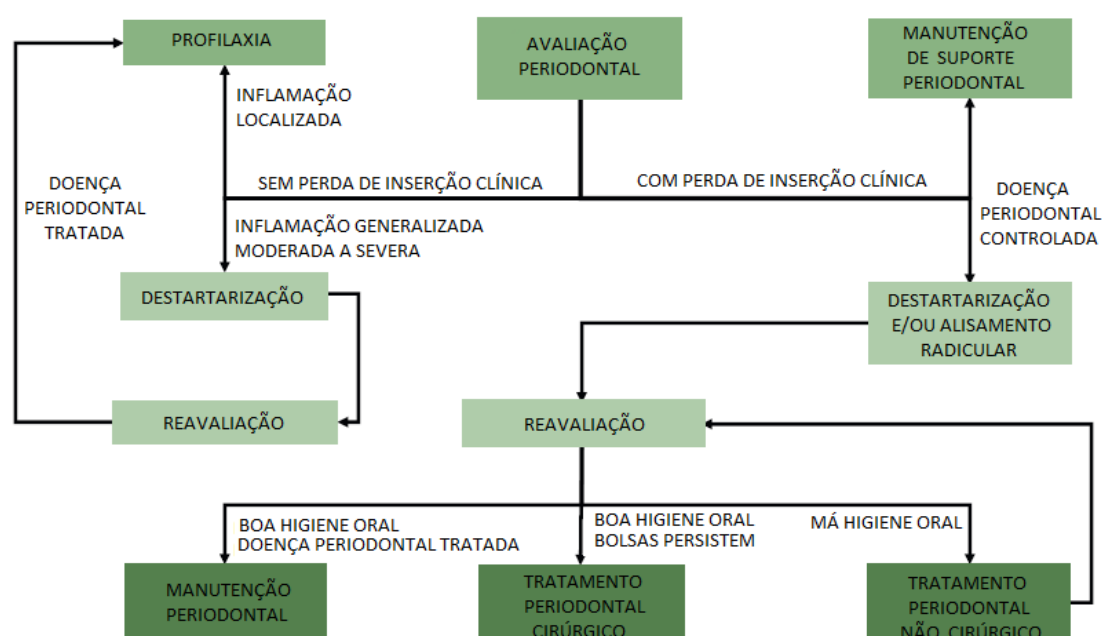


Figura 10- Árvore de decisão de tratamento periodontal. Adaptado de Newman *et al.*, 2019. Retirado em 18/06/2020.

3. Relação entre a disfunção hepática e a periodontite

3.1 Relação das doenças hepáticas crônicas e a periodontite

As doenças periodontais, onde está incluída a periodontite, foram por diversos estudos relacionadas a diferentes distúrbios sistêmicos, entre os quais as doenças cardiovasculares, doenças cerebrais vasculares, doença arterial periférica, doenças respiratórias, distúrbios psicológicos, artrite reumatóide (AR), osteoporose, complicações decorrentes da gravidez, diabetes, obesidade e ainda associada a síndromes metabólicas, o que comprova o comprometimento sistêmico sequente da inflamação e/ou infecção do periodonto (Fernandez-Solari *et al.*, 2015).

A doença periodontal apresenta uma prevalência entre os 20 e os 50% a nível mundial, sendo resultante de infecções locais em tecidos de suporte dentário. Corresponde, inicialmente, a um processo reversível, pelo que apenas os tecidos moles ao redor dos dentes ou gengiva se apresentam inflamados, sendo esta condição oral denominada por gengivite (Nazir *et al.*, 2020).

Caso esta condição inflamatória evolua, os tecidos conjuntivos que envolvem e suportam os dentes serão destruídos e dá-se uma perda progressiva do osso alveolar, conduzindo então, à perda de peças dentárias. Estamos perante um processo irreversível, definido por periodontite. Qualquer uma destas doenças por norma, podem ser tratadas com sucesso e prevenidas, especialmente, pela prática de uma boa higiene oral, bem como visitas regulares ao médico dentista (Nazir *et al.*, 2020).

A DHGNA geralmente é diagnosticada através da biópsia, ainda que a maioria dos estudos tenha recorrido à ultrassonografia. Uma minoria desses estudos identificou pacientes com a DHGNA a partir de dados bioquímicos como as aminotransaminases séricas, ALT e AST (Alakhali *et al.*, 2018).

Apesar dos dados obtidos de diversos estudos, esta associação possui ainda algumas limitações, entre elas, o reduzido número de estudos incluídos, a carência da quantificação da magnitude desta relação e a própria extrapolação dos resultados observados a outras populações. Porém, também existem aspectos positivos que devem ser enfatizados, como a inclusão de estudos clínicos e microbianos, que permitem a avaliação da potencial relação entre a periodontite e a hepatopatia, além do tamanho da amostra, isto é, da população estudada ter sido maior (Alakhali *et al.*, 2018).

Atualmente, sabe-se que as bactérias periodontopatogênicas possuem a capacidade de se propagarem a partir da corrente sanguínea, podendo alcançar os diferentes órgãos, pelo que contribuem como fonte de infecção no organismo de indivíduos com patologias hepáticas (Elhassan & Peeran, 2016).

Estudos mostram que pacientes transplantados restabelecem e mantêm por longo período de tempo uma boa saúde periodontal, acompanhada da redução de profundidade das bolsas periodontais. No entanto, a medicação inerente a pacientes submetidos a transplante de fígado apresenta efeitos adversos, nomeadamente a perda óssea alveolar generalizada. Face a este efeito colateral, segundo Oettinger-Barak (2007) a toma de suplementos de Vitamina D permite a redução parcial deste efeito (Oettinger-Barak, 2007).

Um estudo efetuado por Machtei *et al.* (2012) avaliou, a partir de exames clínicos periodontais, pacientes antes do transplante de fígado e após decorridos 10 anos, sendo que durante este período de tempo, os indivíduos foram sujeitos a tratamentos periodontais de suporte, que incluem a remoção de tártaro subgengival e alisamentos radiculares, cerca de duas vezes por ano (Machtei *et al.*, 2012).

A revisão de Elhassan e Peeran (2016) foi baseada e orientada por estudos clínicos randomizados controlados, estudos longitudinais, estudos coorte, estudos transversais e, ainda, os casos controlo; por outro lado excluiu estudos em animais. Foram considerados os seguintes parâmetros clínicos periodontais: a profundidade de sondagem (PS), o nível de inserção periodontal (NIP), o nível de perda óssea alveolar, a inflamação gengival e os índices que refletem a higiene oral e a hemorragia: o índice de placa (IP) e a índice gengival (IG) (Elhassan & Peeran, 2016).

Na sua maioria, os estudos descrevem os efeitos da disfunção hepática na saúde periodontal. Podendo-se observar um aumento exponencial da severidade da periodontite, comprovada por uma maior perda do nível ósseo alveolar e de inserção clínica e maior profundidade de bolsas pré-existentes. O número de bactérias periodontais virulentas também se encontra aumentado e ainda se verificou que a circulação sanguínea na região muco-gengival presente em indivíduos cirróticos se encontra reduzida (Han *et al.*, 2016).

Outros estudos sugerem o efeito nefasto da doença periodontal sobre a saúde hepática, mais concretamente, o aparecimento de abscessos hepáticos derivados da infeção por bactérias periodontais (Elhassan & Peeran, 2016).

O fígado é o principal órgão onde se podem encontrar abscessos intra-abdominais, ainda que não seja claro o porquê deste ser afetado preferencialmente pela bactéria *Fusobacterium nucleatum*, relativamente a outros órgãos do sistema digestivo. Isto pode dever-se tanto ao duplo fornecimento sanguíneo do órgão, derivado da circulação portal e da circulação sistémica, como também é possível que a formação dos abscessos hepáticos originados pela *Fusobacterium* representem uma fase inicial da infeção e que se não tratada poderá conduzir à sua disseminação noutros órgãos. A interação específica entre o agente bacteriano e o fígado são fatores que apesar de pouco conhecidos poderão estar interrelacionados (Hammami *et al.*, 2018).

No caso estudado por Nagpal *et al.* (2015) concluiu-se que o paciente estudado teve um abscesso hepático com origem dentária sendo o hospedeiro imunocompetente. A má higiene oral pareceu ter um papel importante na infeção pelo organismo *F. nucleatum*, devendo este ser considerado como um elemento diferencial de abscesso hepático piogénico para pacientes com higiene oral deficitária, em especial naqueles em que a imunodeficiência está presente (Nagpal *et al.*, 2015).

Foi possível relacionar a doença periodontal, com base em determinados parâmetros clínicos, entre os quais, a perda de inserção, a presença de bolsas periodontais profundas, a gengivite e periodontite severas, com pacientes que possuem doenças hepáticas, identificados pelo número aumentado de enzimas hepáticas, nomeadamente a fosfatase alcalina e a aspartato aminotransferase. Ambas as doenças podem ter um efeito prejudicial uma sobre a outra e por conseguinte sobre o organismo, devido ao processo inflamatório decorrente, resultando numa produção exacerbada de citocinas inflamatórias (Elhassan & Peeran, 2016).

Os mesmos autores sugeriram o envolvimento de determinados mecanismos que pretendem explicar a possível relação entre a disfunção hepática e a periodontite:

1. A natureza do processo inflamatório implicada em ambas as doenças (hepáticas e periodontal).
2. Defeito na microcirculação gengival em pacientes hepáticos, resultante da redução do número de vasos capilares periodontais, contribuindo para a destruição do periodonto, uma vez que tende a diminuir os mecanismos de autodefesa do periodonto.
3. Redução da função hepática na eliminação de bactérias do organismo, levando ao aumento do crescimento periodonto-bacteriano.
4. A combinação entre uma higienização oral deficiente e fatores psicológicos inerentes ao estado dos doentes com disfunções hepáticas crónicas (Elhassan & Peeran, 2016).

A doença periodontal é considerada como uma condição inflamatória local, que se encontra relacionada a inflamações sistémicas. Estudos transversais reportaram que essa inflamação sistémica em pacientes diagnosticados como doentes periodontais é maior quando comparada com indivíduos saudáveis. Ou seja, é possível dizer que tal como na doença periodontal, a síndrome metabólica e outros distúrbios hepáticos associados a um baixo consumo de álcool partilham a mesma fisiopatologia (Ahmad *et al.*, 2015).

A periodontite tem sido relacionada a doenças hepáticas incidentes na população em geral. Num estudo epidemiológico longitudinal, esta foi associada independentemente do risco de desenvolver uma doença hepática grave. Foi evidente a forte relação entre os indivíduos com suscetibilidade pré-existente a hepatopatias, como são os casos da doença hepática gordurosa não alcoólica ou do abuso no consumo de álcool, como agente causador. Dado que esta se trata de uma doença evitável, a doença periodontal pode ser vista como fator de risco modificável nas doenças hepáticas crônicas. Para além do mais, foi demonstrado que a periodontite experimental em modelos animais é passível de provocar dano hepático (Nakajima *et al.*, 2015).

A periodontite pode afetar o fígado através de determinados mecanismos. De entre esses mecanismos, realça-se que, na presença de periodontite, bactérias orais e citocinas pró-inflamatórias segregadas localmente possuem a capacidade de entrar na corrente sanguínea, disseminando-se e induzindo, assim a lesão do fígado (Raghava *et al.*, 2013).

Tais bactérias, como é exemplo a *Porphyromonas gingivalis*, podem exercer alterações no microbioma intestinal, com a subsequente diminuição da expressão de proteínas constituintes da junção estreita ao nível do íleo, assim como o aumento da translocação intestinal e inflamação sistémica presente (Arimatsu *et al.*, 2014). Essa translocação bacteriana corresponde a um mecanismo essencial para o desenvolvimento e progressão das doenças hepáticas crônicas (Schnabl & Brenner, 2014).

Além disso, sabe-se que a saliva ingerida por indivíduos com periodontite pode conter mais de 10^9 de bactérias sendo que mais de 10^{12} de bactérias orais são capazes de entrar no intestino e afetar potencialmente a sua composição microbiana (Nakajima *et al.*, 2015).

Também se verificou que pacientes cirróticos apresentam disbiose intestinal, enriquecida de bactérias de origem oral ou periodontal (Qin *et al.*, 2014). Nestes pacientes a presença de disbiose salivar permite prever eventos de descompensação na cirrose hepática (Bajaj *et al.*, 2015; Helenius-Hietala *et al.*, 2019).

3.2 Carcinoma hepatocelular e a periodontite

A periodontite induz as células do sistema imunitário do hospedeiro a produzir um elevado número de ROS, do qual resulta a oxidação de inúmeras moléculas nos tecidos periodontais. As ROS estão, de um modo geral, envolvidas no desenvolvimento de vários carcinomas, onde está incluído o carcinoma hepatocelular, mais especificamente, na transcrição e ativação de citocinas e fatores de crescimento, que contribuem para o aparecimento de modificações celulares malignas (Severi *et al.*, 2010).

As bactérias que compõem o microbioma oral possuem um papel no processo de carcinogénese, pelo que determinados mecanismos de ação podem explicar esta relação, nomeadamente, a estimulação bacteriana inerente à inflamação crónica, dado que certos mediadores inflamatórios produzidos neste processo originam e facilitam a proliferação celular, a mutagénese, a ativação oncogénica e a angiogénese. E, por outro lado, a influência das bactérias orais e das substâncias por elas segregadas na patogénese dos carcinomas. Assim, é possível sugerir uma relação entre as bactérias periodontopáticas e o carcinoma hepatocelular (Karpiński, 2019).

Atualmente, o stress oxidativo é reconhecido como um fator que contribui para a progressão de doenças hepáticas crónicas, além de promover a hepatocarcinogénese. Foi sugerido que o stress oxidativo poderia ser induzido através da condição inflamatória hepática crónica, independentemente da etiologia. Portanto, perante uma lesão hepática aguda, acompanhada da inflamação do fígado, assiste-se à sobreprodução de ROS através da ativação de neutrófilos e de células Kupffer (Takaki & Yamamoto, 2015).

O sistema Japan Integrated Staging (JIS) é um novo sistema de classificação para o CHC, que se baseia na combinação do sistema Child-Pugh e a classificação de metástase de nódulos tumorais e permite avaliar a sobrevivência dos indivíduos com o carcinoma, tendo em consideração a fase tumoral e a sua capacidade funcional hepática (Nishikawa *et al.*, 2015).

Tamaki et al. (2011) compararam as pontuações dadas pelo JIS e avaliaram parâmetros clínicos em pacientes com o carcinoma hepatocelular com periodontite e sem periodontite, como mostra a tabela 7. Constatou-se que, os pacientes que apresentavam periodontite crónica e o carcinoma em simultâneo (CHC + P) possuem níveis mais elevados de bilirrubina total, em comparação com aqueles com o carcinoma, porém periodontalmente saudáveis/ sem periodontite (CHC + SP). Para além disso, ainda se verificou que a progressão dos valores dados pelo JIS está significativamente relacionada à profundidade das bolsas periodontais, de maneira que foi sugerida a associação entre a progressão do carcinoma hepatocelular e a presença da doença periodontal crónica. A tabela 8 contempla os parâmetros periodontais considerados no estudo e comparados entre os grupos anteriormente referidos (Tamaki *et al.*, 2011).

O estudo também revelou níveis elevados de metabolitos reativos de oxigénio (ROM) nos indivíduos com periodontite crónica e com o carcinoma hepático primário, sendo de referir que no grupo de controlo o valor de ROM foi de 302, significativamente mais baixo do que nos grupos CHC + P e CHC + SP (Tamaki *et al.*, 2011).

Tabela 7- Comparação entre os parâmetros clínicos periodontais avaliados no grupo de pacientes com o carcinoma hepatocelular e com periodontite (CHC + P) e o grupo de pacientes com o carcinoma hepatocelular e sem periodontite (CHC + SP); CHC: carcinoma hepatocelular; NIP: Nível de Inserção Periodontal; P: Periodontite; SP: sem periodontite. Adaptado de Tamaki et al., 2011.

PARÂMETROS CLÍNICOS	CHC + P	CHC + SP
Bilirrubina Total (mg/dl)	1.3	0.8
Albumina (g/dl)	3.6	3.8
ROM (CARR U)	482	383
JIS	--	--
0	5	13
1	9	5
2	9	8
3	8	3
4	0	4
5	0	0

Tabela 8- Comparação entre os parâmetros clínicos periodontais avaliados no grupo de pacientes com o carcinoma hepatocelular e com periodontite (CHC + P) e o grupo de pacientes com o carcinoma hepatocelular e sem periodontite (CHC + SP) ; **CHC:** Carcinoma hepatocelular; **NIP:** Nível de inserção periodontal; **P:** Periodontite; **SP:** Sem periodontite. Adaptado de Tamaki et al., 2011

PARÂMETROS PERIODONTAIS	CHC + P	CHC + SP
Número de dentes remanescentes	24	26
NIP total (mm)	2.2	1.9
Profundidade das bolsas periodontais (mm)	2.8	1.9
NIP 4 a 5 mm (%)	40	-
NIP ≥ 6mm (%)	8	-
Hemorragia à sondagem (%)	30	5
Índice de placa	0.9	0.6

Foi considerada a associação entre a periodontite e os níveis de ROM, determinados como um marcador para ROS circulantes, que se encontravam elevados em doentes com o hepatocarcinoma (Han *et al.*, 2016). Relativamente, à ROM esta é considerada um parâmetro fiável dos ROS circulantes, sabendo *a priori* que as ROS são capazes de induzir a progressão do CHC (Severi *et al.* 2010). É viável que a periodontite e o CHC tenham efeitos aditivos perante níveis de ROS de circulação elevados e que tais respostas aumentem ainda mais os danos hepáticos crónicos nos doentes com CHC (Tamaki *et al.*, 2011).

Outros estudos indicaram a possível relação demonstrada pelo aumento dos níveis séricos de malondialdeído, correspondente ao índice de peroxidação lipídica, e das moléculas reativas de oxigénio em doentes com CHC (Inokuma *et al.*, 2009).

O controlo do stress oxidativo deve então ser controlado, dado que o mecanismo da hepatocarcinogénese está intrinsecamente associado ao aumento do stress oxidativo através de proteínas virais, de moléculas lipídicas ou decorrente da inflamação crónica (Takaki & Yamamoto, 2015).

Sabe-se também que, a partir de estudos epidemiológicos, existe uma correlação positiva entre os níveis séricos de parâmetros hepáticos e a condição periodontal, contribuindo para a hipótese de associação entre o carcinoma hepático e a doença periodontal (Tamaki *et al.*, 2011).

3.3 Cirrose hepática e a periodontite

A cirrose hepática é definida por uma condição inflamatória crônica e de fibrogênese nodular devido à ativação de células estelares hepáticas aquando de uma lesão hepática. Nestas condições, indivíduos cirróticos revelam uma resposta imune inata e adaptativa deficitária, contribuindo, deste modo, para uma maior suscetibilidade no desenvolvimento de infeções sistémicas (Profio *et al.*, 2018).

O sistema imunitário destes pacientes, desempenha a função de mediar os mecanismos inflamatórios e imunológicos em resposta a danos no tecido hepático, contudo também conduz ao seu comprometimento, pelo que os mecanismos de defesa do hospedeiro tornam-se incapazes de proteger o organismo de infeções bacterianas, assistindo-se à desregulação na ativação celular imunitária (Albillos *et al.*, 2014).

Estudos avaliaram a composição do microbioma subgengival de pacientes cirróticos com periodontite onde puderam observar a predominância de bactérias que não estão por norma associadas à periodontite, pertencentes ao filo *Firmicutes*, outras em menor abundância correspondentes ao filo *Atinobacteria* e *Bacterioides* (Jensen *et al.*, 2018).

Contrariamente, as bactérias consideradas patogénicas periodontais como o caso da *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola* que se apresentavam em menores quantidades. Desta forma, considerou-se que a periodontite neste tipo de pacientes surge como consequência de um mecanismo de disbiose, decorrente do comprometimento do sistema imunitário do indivíduo, pelo que bactérias comensais tornam-se patogénicas (Jensen *et al.*, 2018).

A doença periodontal apresenta uma prevalência elevada em pacientes com cirrose independentemente da sua etiologia e severidade, uma vez que a partir do estudo de Grønkjær *et al.* (2018) se verificou que fatores como o tabaco, uma higienização oral deficitária e o risco nutricional elevado estão inerentes à periodontite severa (Grønkjær, Holmstrup, Schou, Kongstad, *et al.*, 2018).

Além disso, pacientes portadores de periodontite avançada possuem mais placa dentária, maior profundidade de sondagem periodontal, maior perda de inserção clínica e

maior percentagem de hemorragia à sondagem comparativamente com pacientes sem periodontite severa (Tabela 9). Portanto, o estado da saúde oral associado à condição de cirrose nestes indivíduos é visto como precursor da periodontite severa (Grønkjær, Holmstrup, Schou, Kongstad, *et al.*, 2018).

Tabela 9- Características clínicas dos pacientes incluídos num estudo coorte que sugeriu a associação da periodontite com a cirrose hepática. Adaptado de Grønkjær, Holmstrup, Schou, Kongstad, *et al.*, 2018.

	Sem periodontite/ Periodontite Leve	Periodontite Moderada	Periodontite Severa	Total
Número de pacientes	22	57	66	145
Número de dentes *	27 (21-29)	25 (10-27)	23 (16-27)	-
Locais com placa dentária (%)	55	75	83	-
Profundidade de sondagem (mm)*	1.97 (1.62–2.14)	2.70 (2.28–3.04)	3.57 (3.28–3.94)	-
Nível de inserção clínica periodontal (mm)*	2.07 (1.79–2.42)	2.96 (2.54–3.51)	4.04 (3.65–4.65)	-
Locais com hemorragia à sondagem (%)	18	41	64	-

*mediana

A proteína C reativa (PCR) na população em geral tende a aumentar na presença de inflamação aguda ou crónica, assim como em infeções, por isso indivíduos com cirrose apresentam níveis de PCR mais elevados do que pacientes sem cirrose hepática, devido à inflamação hepática crónica inerente; porém aquando de uma infeção severa, quanto mais grave é a disfunção, menor é o aumento da PCR. Desta forma, pode significar que detém de um poder preditivo fraco quando ocorre uma infeção em pacientes com cirrose descompensada/avançada ou que se encontrem em tratamento. Por conseguinte, o seu valor para a deteção de inflamação sistémica causada pela periodontite é baixo em doentes com a hepatopatia (Pieri *et al.*, 2014).

A cirrose hepática deriva de determinados fatores etiológicos como a ingestão exacerbada de álcool, a infeção viral da hepatite B e C, doenças hepáticas auto-imunes, doenças hepáticas criptogénicas e, ainda, a esteato-hepatite não alcoólica. Pacientes em que a doença periodontal esteja presente, o seu sistema imunitário encontra-se afetado o que pode resultar em infeções sistémicas, de que são exemplo a bacteriemia e as infeções respiratórias. Estudos decorrentes ao longo do tempo permitiram estabelecer uma relação direta entre a doença periodontal e certas condições sistémicas, por exemplo, a diabetes e as doenças cardiovasculares (Grønkjær, 2015).

Uma das complicações mais comuns da cirrose é a infeção sistémica bacteriana, na qual estão envolvidas, maioritariamente, bactérias gram-negativas, sendo estas coincidentes com microorganismos típicos periodontopatogénicos. Subjacente à disfunção hepática decorrente, a quantidade de citocinas séricas, em particular a IL-1, a interleucina - 6 (IL-6), a IL-8 e, por último, a TNF- α , encontram-se elevadas. De igual modo, estas estão aumentadas na presença de doença periodontal. Assim, os danos nefastos consequentes da periodontite em pacientes cirróticos podem ser explicados por alterações do sistema imune do hospedeiro e a quantidade acrescida de citocinas séricas (Oettinger-Barak *et al.*, 2001).

Os doentes cirróticos desenvolvem frequentemente doenças orais, como a periodontite, pelo que estas podem agravar o seu prognóstico. A partir do estudo de Jensen et al. (2018) foi possível concluir que o microbioma da placa subgingival em pacientes com cirrose hepática, especialmente constituído por bactérias associadas ao complexo vermelho da periodontite e em menor extensão por bactérias pertencentes ao complexo laranja, diferindo, assim, das observadas nos pacientes saudáveis com periodontite (Jensen *et al.*, 2018).

Deste modo, constatou-se que a condição de disbiose, nestes pacientes, propulsora da doença periodontal pode dever-se a modificações nas respostas imunitárias do hospedeiro ou a alterações na composição do microbioma oral. Por conseguinte, é necessário que doentes cirróticos recebam mais cuidados de saúde oral, ainda que mais estudos sejam necessários para estabelecer o papel do microbioma oral na patogénese da cirrose hepática (Jensen *et al.*, 2018).

De acordo com os resultados na revisão de Grønkjær (2015), existe um aumento no número de indivíduos com cirrose hepática que detêm uma fraca saúde oral, tendo sido reportado que 25% a 65% destes pacientes possuíam doença periodontal e cerca de 49% a 79% foi diagnosticado com periodontite apical (Grønkjær, 2015).

Um estudo de Grønkjær et al. (2018) pretendeu determinar prospectivamente a associação da periodontite severa e edentulismo com a mortalidade da cirrose (Figura 11), de acordo com o seu fator etiológico. Do conjunto de pacientes após a examinação clínica oral, 44% possuía periodontite severa, sendo que a maioria eram fumadores (20 %), e apresentavam cirrose alcoólica (85%), em comparação com os pacientes sem periodontite severa. Também se verificou que uma menor percentagem de indivíduos portadores da doença periodontal severa, possuíam cirrose colestática e cirrose autoimune, nos valores de 3% e 20%, respetivamente. Por outro lado, a prevalência de edentulismo ainda que referida como elevada (18%), face à relatada na população em geral (7%), deve-se, provavelmente, à frequência elevada de doenças periodontais destrutivas, como a periodontite, nos pacientes cirróticos (Grønkjær, Holmstrup, P., Schou, S., Jepsen *et al.*, 2018).

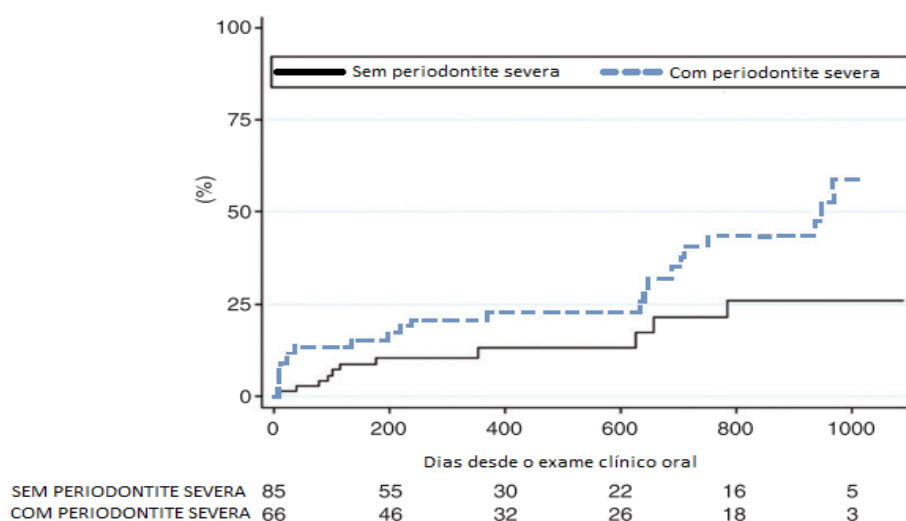


Figura 11- Risco cumulativo de mortalidade relacionada à cirrose causada por periodontite grave. O número em risco indica o número de pacientes em risco em cada grupo no momento correspondente. Adaptado de Grønkjær, Holmstrup, P., Schou, S., Jepsen *et al.*, 2018. Retirado em 8/07/2020.

As bactérias do complexo vermelho composto por *P.g*, *Tanarella forsynthia*, e *Treponema denticola*, desempenham um papel relevante na etiopatogênese da periodontite, sendo portanto encontradas em elevado número em pacientes adultos. Segundo alguns autores é possível associar estes agentes bacterianos típicos da doença periodontal com a cirrose hepática. No estudo de Nagao & Tanigawa (2019), os autores sugeriram a associação entre os indivíduos que detinham da condição de cirrose, hipoalbuminemia, como característica típica do estado crônico e avançado da cirrose, e o alto número de *P.g* do tipo firma II com as taxas elevadas de detecção de bactérias constituintes do complexo vermelho (Nagao & Tanigawa, 2019).

3.4 Hepatite viral e a periodontite

Durante o processo inflamatório periodontal, células imunitárias do hospedeiro, de que são exemplos, os neutrófilos polimorfonucleares (PMNs), os macrófagos e linfócitos, produzem mediadores pró-inflamatórios, como as citocinas, essencialmente a família das interleucinas: IL-1 e a IL-6, o TNF- α , enzimas, prostaglandinas, principalmente a PGE2, MMPs e collagenases (Majeed *et al.*, 2016).

As citocinas do fluido gengival podem ser avaliadas de forma qualitativa e quantitativamente, sendo um indicador útil do estado inflamatório periodontal. Consequentemente, os seus níveis aumentados dentro do tecido conjuntivo gengival ou epitélio resultam numa reação inflamatória crónica exacerbada, que contribui para a destruição dos tecidos periodontais (Majeed *et al.*, 2016).

Um estudo pretendeu analisar o impacto que a infeção da hepatite C viral crónica pode ter sob o estado inflamatório de doentes com periodontite crónica, através da avaliação dos níveis de interleucina-1 α (IL-1 α) e interleucina-1 β (IL-1 β) nestes pacientes e, ainda pela comparação dos resultados com os pacientes periodontais, mas sistemicamente saudáveis (Surlin *et al.*, 2020).

Em pacientes com periodontite crónica, os níveis de citocinas presentes no fluido gengival crevicular, expressaram uma correlação positiva com o grau de inflamação periodontal. Os níveis mais elevados das interleucinas, em particular, que têm implicações consideráveis nos processos patogénicos quer da doença periodontal, quer da hepatite viral C crónica, podem sugerir que nos casos de pacientes com hepatite C crónica, estas atuam como um fator de risco adicional para a doença periodontal e com um consequente impacto negativo sobre o estado inflamatório dos pacientes periodontais, também avaliado pela deteção de interleucinas (Surlin *et al.*, 2020).

Relativamente aos dados científicos atuais, parece que a presença de moléculas de ARN do VHC no fluido crevicular deve-se à presença de leucócitos infetados que contêm estirpes virais, principalmente perante inflamações gengivais. Alguns autores descreveram a presença de um elevado número de marcadores como as interleucinas IL-1, IL-6 e o interferão IFN-gama no soro de doentes infetados com VHC, mas também presente no soro e fluido gengival crevicular de doentes com infeção periodontal (Gheorghe *et al.*, 2018).

Sabemos que a infeção pelo VHC contribui para o declínio na saúde oral dos pacientes infetados. Tal pode dever-se a manifestações extra-hepáticas decorrentes do vírus, a implicações sistémicas, que surgem do incorreto funcionamento do sistema imunitário, à dieta e má higiene oral apresentada nestes doentes, ou à deterioração dos tecidos periodontais dos pacientes infetados pelo VHC (Gheorghe *et al.*, 2018).

No estudo de Surlin et al. (2020), os parâmetros clínicos periodontais, como o número de dentes com uma PS superior a 4 mm, a PS máxima registada e o número de dentes remanescentes, utilizados para avaliar a condição periodontal foram correlacionados com os níveis de IL-1 α e IL-1 β obtidos do fluido gengival crevicular de pacientes periodontais com hepatite C crónica. A correlação foi moderada entre os parâmetros clínicos de pacientes periodontais sem condição sistémica e os níveis de citocinas, sugerindo-se, deste modo, o efeito adicional que a inflamação sistémica crónica pode ter sobre o estado periodontal destes doentes, contribuindo para o impacto significativo na gravidade e severidade da doença periodontal (Surlin *et al.*, 2020).

De facto, os níveis de citocinas pró-inflamatórias no fluido gengival crevicular, tanto para a IL-1 α como para a IL-1 β , foram descritos como os mais elevados no grupo que incluiu os pacientes com doença periodontal crónica e hepatite C crónica assintomática (grupo PH), seguido do grupo de pacientes com periodontite crónica e sem patologia sistémica subjacente (grupo P). Por outro lado, os resultados mais baixos obtidos corresponderam ao grupo de pacientes que não possuíam a doença periodontal, nem doenças sistémicas (grupo H) (Figuras 12 e 13) (Surlin *et al.*, 2020).

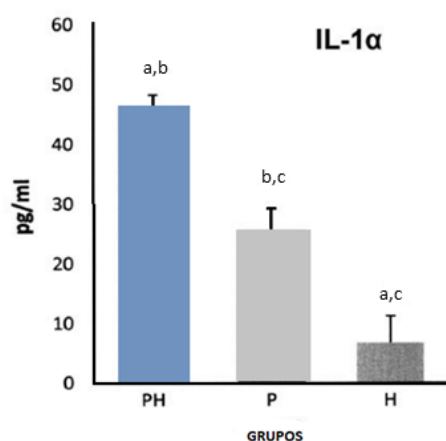


Figura 12- Níveis de IL-1 α no fluido gengival crevicular para cada grupo (pg/ml). **a-** Diferença estatisticamente significativa entre os grupos PH e P para os níveis de IL-1 α no fluido gengival crevicular; **b-** Diferença estatisticamente significativa entre os grupos PH e H para os níveis IL-1 α no fluido gengival crevicular; **c** - diferença estatisticamente significativa entre os grupos P e H para os níveis de IL-1 α no fluido gengival crevicular. **H:** pacientes sem periodontite e sem doença sistémica subjacente; **IL-1 α :** interleucina-1 α ; **P:** pacientes com periodontite crónica e sem doença sistémica; **PH:** pacientes com periodontite crónica e com hepatite C crónica. Adaptado de Surlin *et al.*, 2020.

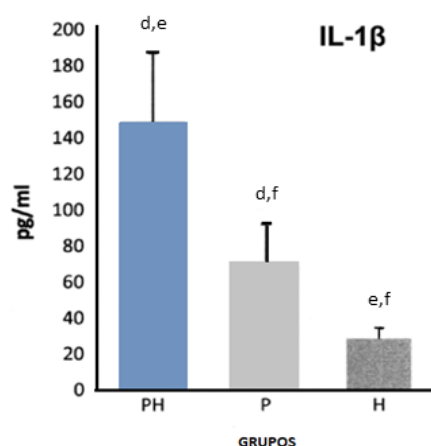


Figura 13- Níveis de IL-1 β no fluido gengival crevicular para cada grupo (pg/ml). **d**-Diferença estatisticamente significativa entre grupos de PH e P para os níveis de IL-1 β no fluido gengival crevicular; **e**- Diferença estatisticamente significativa entre grupos de PH e H para os níveis de IL-1 β no fluido gengival crevicular; **f**-Diferença estatisticamente significativa entre os grupos P e H para os níveis de IL-1 β no fluido gengival crevicular; **H**: pacientes sem periodontite e sem doença sistêmica subjacente; **IL-1 β** : interleucina-1 β ; **P**: pacientes com periodontite crônica e sem doença sistêmica; **PH**: pacientes com periodontite crônica e com hepatite C crônica. Adaptado de Surlin *et al.*, 2020.

A doença periodontal também tem sido associada à síndrome metabólica (incluindo a resistência à insulina), além de ter sido validada a relação entre a infecção pelo VHC e a resistência à insulina. Foi sugerido que, dada a associação entre a inflamação hepática crônica e a resistência à insulina, a resposta inflamatória periodontal poderá sofrer alterações em pacientes com o vírus e com fibrose hepática e obesidade (Gheorghe *et al.*, 2018).

Outros autores terão proposto alguns mecanismos que parecem estar envolvidos na exacerbação da resistência à insulina no VHC crônico, de que são exemplos, a síndrome metabólica e os processos inflamatórios crônicos. Estas vias patológicas impulsionam a segregação de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente o TNF- α , adiponectina, e IL-6, envolvidas quer no desencadeamento e progressão da doença periodontal, quer na ligação entre a doença periodontal e a resistência à insulina (Gheorghe *et al.*, 2018).

Num estudo retrospectivo, avaliou-se o impacto do meio oral no estado da doença hepática principalmente se a existência de periodontite tem influência na progressão da hepatopatia, dado que segundo os resultados obtidos mostrou-se a possível associação entre a periodontite e a progressão da hepatite viral (Nagao *et al.*, 2014).

O estudo indicou um resultado positivo forte para o teste de sangue oculto salivar, que funciona como indicativo da doença periodontal, pelo que se assiste a uma maior prevalência nos índices associados à progressão de doenças hepáticas em pacientes com periodontite. Nestes, o nível de alfa feto proteína está aumentado, possuem trombocitopenia, hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia, em comparação com pacientes sem a periodontite ou que possuem uma periodontite ligeira (Nagao *et al.*, 2014).

Um estudo comparativo avaliou e comparou parâmetros clínicos periodontais de pacientes com o vírus da hepatite B e com coinfeção da hepatite viral B e C. Os resultados mostraram uma diferença bastante significativa entre o grupo de estudo e o grupo de controlo para todos os parâmetros clínicos, entre os quais temos o índice de placa e o índice gengival, a profundidade das bolsas periodontais e o nível de inserção clínica (Al-sharqi, 2018).

Para além disso, foram relatadas diferenças significativas em todos os parâmetros clínicos periodontais quando comparados com pacientes infetados pelo VHB e pacientes infetados tanto pelo VHB como pelo VHC. Assim, pode concluir-se que pacientes coinfetados são aqueles com pior saúde periodontal, seguidos dos doentes com VHB (Al-sharqi, 2018).

3.5 Doença hepática gordurosa não alcoólica e a periodontite

Recentemente, estudos epidemiológicos e clínicos observados em animais e humanos relatam uma possível associação entre a periodontite e a doença hepática gordurosa não alcoólica (Iwasaki *et al.*, 2018).

A periodontite é uma doença crónica leve, moderada ou grave, que apresenta determinados efeitos sistémicos. Servindo como exemplo, verificou-se que inúmeras substâncias séricas funcionam como marcadores de pacientes que desenvolveram periodontite, além de se ter constatado que, após ensaios com ratos que foram injetados com patógenos periodontais, ocorreu progressão e desenvolvimento da esteatose (Nakahara *et al.*, 2018).

Esta patologia bem como a obesidade, o diabetes mellitus, a resistência à insulina, o stress oxidativo, tal como o próprio mecanismo de inflamação e infeção são considerados fatores de risco para o desenvolvimento da doença hepática gordurosa não-alcoólica (Birkenfeld & Shulman, 2014; Marchesini *et al.*, 2003; Masarone *et al.*, 2018; & Saadeh, 2007).

A DHGNA e a periodontite são consideradas crónicas e caracterizadas pela sua carga inflamatória em resposta a uma lesão ou infeção. Aquando do dano tecidual local, a inflamação ocorre como uma série complexa de respostas adaptativas de curto prazo, acompanhadas pelo mesmo, com manifestações que desaparecem gradualmente à medida que a inflamação diminui, deixando pouco ou nenhum dano permanente no fígado (Kumar *et al.* 2014).

Surge uma resposta inflamatória exacerbada, após regulação e/ou estimulação do sistema imunitário inato, que resulta na expressão acentuada de marcadores sistémicos de inflamação. (Akinkugbe *et al.*, 2017). A partir de biomarcadores inflamatórios sugeriu-se a relação entre a periodontite e a DHGNA, uma vez que ambas compreendem um quadro crónico leve com carga inflamatória aumentada (Grønkjær, 2015).

De acordo com uma das explicações biológicas dadas segundo alguns autores, a periodontite é caracterizada pelo seu baixo grau de inflamação, sendo por isso capaz de provocar uma inflamação a nível sistémico. O seu carácter de baixo grau de inflamação torna-se imperativo na patogénese da resistência à insulina associada à obesidade, que por sua vez corresponde a um precursor da DHGNA, contribuindo para a sua progressão e desenvolvimento (Grønkjær, 2015).

A partir de estudos entre grupos etnicamente homogêneos e entre gêmeos, revelou-se que cerca de metade da variabilidade interindividual face aos biomarcadores de inflamação é determinada geneticamente, daí serem relatados como altamente hereditários. Sabe-se, portanto, que os determinantes genéticos dos biomarcadores inflamatórios podem indicar com maior precisão o estado inflamatório ao longo da vida de um paciente, concluindo assim que, os polimorfismos nos genes que regulam os processos inflamatórios podem influenciar a expressão da periodontite e da esteatose, bem como modificar a relação entre estas duas condições patológicas (Raman *et al.*, 2013).

Akinkugbe *et al.* (2017) avaliaram o papel dos marcadores genéticos da inflamação, verificando a sua capacidade de alterar a relação entre a DHGNA e a periodontite, quando perante certos níveis da Proteína C reativa sérica (PCR), que neste caso representava os níveis de marcadores de inflamação. Os autores sugeriram que os efeitos da periodontite na DHGNA podem ser condicionados por uma resposta inflamatória sistêmica, uma vez que a periodontite pode contribuir para os níveis séricos intermédios e elevados da PCR. Para além disso, os níveis de PCR elevados podem indicar a presença em maior escala de fatores de risco para a esteatose hepática (Akinkugbe *et al.*, 2017).

Pelo que é possível concluir que os marcadores genéticos de inflamação têm a capacidade de modificar a relação existente sugerida entre a DHGNA e a periodontite, quando presentes determinados níveis de proteína C reativa, que nesta investigação representou os biomarcadores inflamatórios (Akinkugbe *et al.*, 2017).

Os poucos estudos que visaram observar a implicação do tratamento periodontal, como elemento eliminador da inflamação e redução da carga bacteriana, concluíram uma melhoria nos parâmetros da função hepática como são exemplo as aminotransaminases séricas (ALT e AST) que correspondem a marcadores inespecíficos da lesão de hepatócitos, em pacientes que se submeteram a tratamento periodontal não cirúrgico, pelo que a gravidade da DHGNA sofreu uma melhoria (Alakhali *et al.*, 2018).

A revisão sistemática de Alakhali et al. (2018) baseou-se em 12 estudos que envolveram um total de 53.384 pacientes, cuja a idade média estava compreendida no intervalo entre 39.2 a 51.5 anos de idade. A maioria dos estudos incluídos recorreu a meios de diagnóstico como a ultrassonografia, a tomografia computadorizada (TAC) e numa minoria foram utilizados métodos histopatológicos a fim de avaliarem a condição de esteatose nestes pacientes. Quanto aos parâmetros clínicos periodontais, grande parte dos estudos avaliaram os seguintes parâmetros: o nível de inserção periodontal (NIP), a PS, a hemorragia à sondagem (HS), o Índice Comunitário Periodontal (ICP) e ainda, a perda dentária. Os restantes tomaram em consideração parâmetros microbianos e apenas um estudo aplicou tanto parâmetros clínicos periodontais como microbianos (Alakhali *et al.*, 2018).

Relativamente aos estudos que incluíram parâmetros microbianos, Yoneda et al. (2012), avaliaram a prevalência da infeção por *Porphyromonas gingivalis* (*P.g*) em pacientes com a DHGNA, sendo esta significativamente maior (46,7%) que os grupos de controlo, sem a doença (21,7%) - com recurso à técnica de reação em cadeia da polimerase (Yoneda *et al.*, 2012).

Este estudo envolveu a participação de ratos infetados com a bactéria periodonto-patogénica e submetidos a uma dieta rica em AG (Figura 15), tendo-se verificado a progressão da doença hepática, em comparação com os ratos que constituíam o grupo de controlo, infetados pelo agente bacteriano e sujeitos a uma dieta basal (Figura 14). Na figura 15 é possível observar-se a acumulação de lípidos nos ratos infetados pela espécie bacteriana referida. Constata-se então que tanto a condição de dieta rica em ácidos gordos, como a infeção por *P. g* aumentam cooperativamente o risco de patogénese da DHGNA. Além disso, foram também observados os aumentos acentuados dos níveis de ALT, AST e de triglicéridos hepáticos nos ratos (Yoneda *et al.*, 2012).

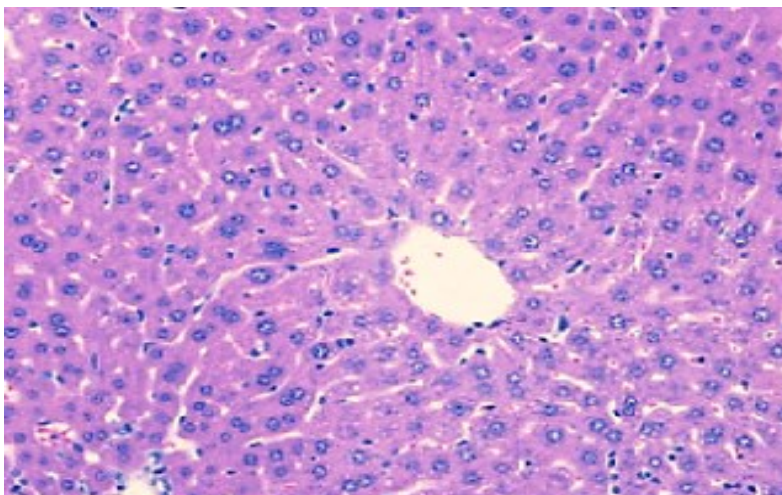


Figura 14- Imagem histopatológica típica do fígado de ratos infectados por P.g e sob a condição de uma dieta basal. Adaptado de Yoneda *et al.*, 2012. Retirado em 29/07/2020.

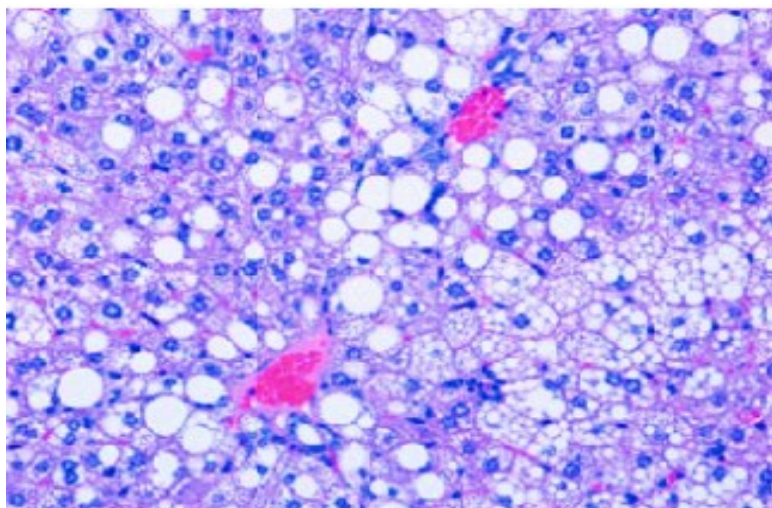


Figura 15- Imagem histopatológica típica do fígado de ratos infectados por P.g e sob a condição de dieta rica em ácidos gordos. Adaptado de Yoneda *et al.*, 2012. Retirado em 29/07/2020.

De facto, a doença periodontal deriva da predominância de bactérias periodontopáticas que compõem a placa dentária bacteriana, essencialmente bactérias gram negativas, e possuem vários fatores de virulência, entre os quais descrevem-se os LPS, fimbria e enzimas capazes de incitar a inflamação nos tecidos periodontais (Akinkugbe *et al.*, 2017).

No estudo de Komazaki et al. (2017), foram medidos títulos de anticorpos IgG contra as três espécies bacterianas periodontopáticas em doentes com a hepatopatia: a *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A.a*), a *Porphyromonas gingivalis* (*P.g*) e a *Fusobacterium nucleatum* (*F.n*). A bactéria *A.a* está frequentemente associada à periodontite agressiva e severa. *A.a* possui quer endotoxina, quer exotoxina, identificada por leucotoxina, o que torna esta bactéria diferente de outros agentes patogénicos periodontais. Por outro lado, a *F.n* apresenta propriedades coagregantes, que favorecem o transporte de bactérias periodontais. Por último, a *P.g* que pertence ao chamado "complexo vermelho", um grupo de bactérias associado à doença periodontal e intrinsecamente inerente às infeções periodontais (Komazaki *et al.*, 2017).

A investigação de Dos Santos Carvalho et al. (2017) averiguou a reversibilidade hepática da condição de esteatose e de stress oxidativo causado pela periodontite experimental, onde cerca de vinte e quatro ratos foram divididos em três grupos: o grupo controlo (Figura 15), o grupo com periodontite (Figura 16) e ainda o grupo denominado por P20-20 (Figura 17). Neste último grupo, os ratos foram submetidos primeiramente à periodontite experimental durante vinte dias, estimulada pela colocação de uma ligadura ao redor do primeiro molar inferior e outros vinte dias sem periodontite experimental, dado que, neste caso, houve remoção do estímulo – a ligadura. É evidente a perda de organização estrutural dos hepatócitos nos cordões, assim como o tamanho variável destas células, em comparação com o grupo P20-20, onde se observa a reversão da lesão tecidual hepática (Dos Santos Carvalho *et al.*, 2017).

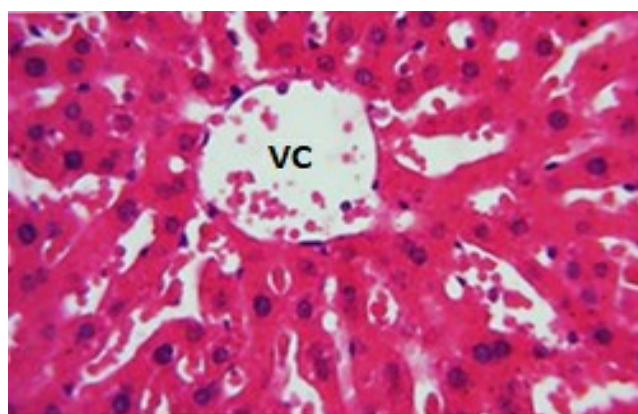


Figura 16- Imagem histológica do fígado dos ratos do grupo controlo, sem alterações histopatológicas; VC: Veia Central (150×). Adaptado de Dos Santos Carvalho *et al.*, 2017. Retirado em 10/08/2020.

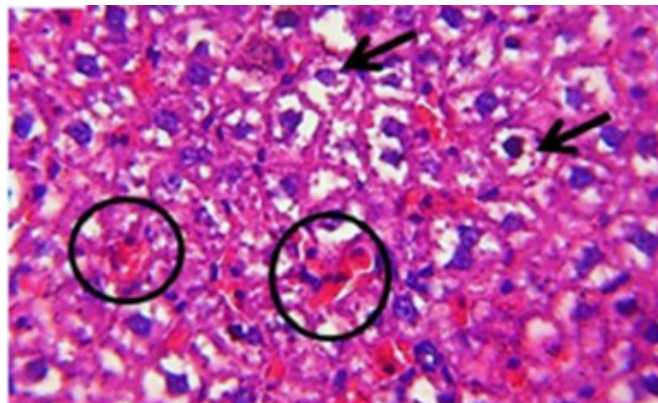


Figura 17- Imagem histológica do fígado de ratos com periodontite. O tecido hepático possui hepatócitos com esteatose microvesicular (setas) e a congestão sanguínea (círculos) (150×). Adaptado de Dos Santos Carvalho *et al.*, 2017. Retirado em 10/08/2020.

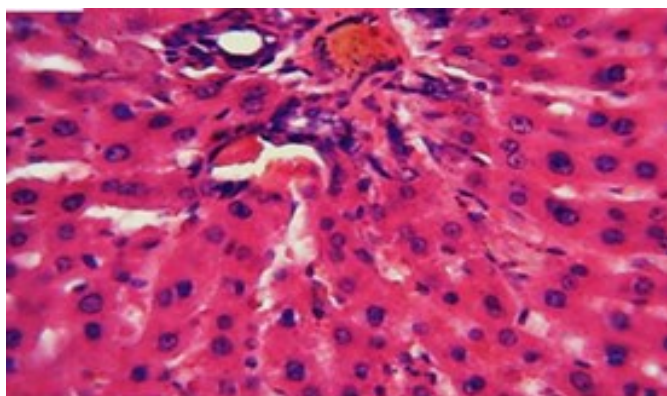


Figura 18- Imagem histológica do fígado de ratos do grupo P20-20 com estrutura hepática normal, o que revela a reversibilidade da esteatose microvesicular (150×). Adaptado de Dos Santos Carvalho *et al.*, 2017. Retirado em 10/08/2020.

Os resultados obtidos nesta experiência demonstram a relação existente entre a periodontite e a esteatose, influenciada pelo stress oxidativo, identificado pela concentração de GSH, e pelos níveis de peroxidação lipídica, correspondentes à malondialdeído (MDA). Verificou-se também que a concentração de MDA no fígado mostrou uma significativa peroxidação lipídica no grupo da periodontite, quando comparado com os restantes grupos. O grupo P20- 20 demonstrou níveis de MDA reduzidos, revelando uma peroxidação de lípidos diminuída. Já a concentração de GSH no fígado apresentou-se maior no grupo P20-20 do que no grupo de ratos com periodontite. Por fim, este estudo verificou que o grupo P20-20 revelou uma redução significativa ao nível da prevalência da esteatose (Dos Santos Carvalho *et al.*, 2017).

3.6 Tratamento periodontal de suporte em pacientes com disfunção hepática

A manutenção da higiene oral é importante nos doentes com cirrose hepática, a fim de evitar a ocorrência de doença periodontal, conduzindo assim a uma melhoria da saúde geral (Nagao & Tanigawa, 2019).

O tratamento periodontal de suporte é, geralmente, iniciado após uma terapia satisfatória à periodontite, isto é, após o controlo da inflamação e da destruição dos tecidos de suporte dos dentes que foram comprometidos. O tratamento periodontal de suporte tem como objetivo a manutenção dos dentes em funcionamento, sem dor, sem mobilidade excessiva ou persistência da infeção a longo prazo (Manresa *et al.*, 2018).

De acordo com a literatura, tratamentos mecânicos não cirúrgicos para a periodontite, reduzem significativamente os níveis de infeção e a profundidade da bolsa periodontal, aumentando o nível de inserção clínica. A necessidade de tratamento periodontal é, também em pacientes com esteatose uma evidência, visto que, segundo as conclusões de Yoneda *et al.* (2012), a efetividade dos tratamentos periodontais na melhoria da severidade da doença hepática gordurosa não alcoólica foi observada (Yoneda *et al.*, 2012).

Para corroborar a justificação da necessidade de tratamento periodontal, foi verificado que a terapia periodontal em pacientes ambulatoriais cirróticos melhorou a endotoxemia sistémica, bem como a inflamação local e a disbiose microbiana salivar e fecal verificadas ao longo de 30 dias (Bajaj *et al.*, 2018).

Este tipo de tratamento, geralmente inclui uma boa higiene oral, uma monitorização frequente da progressão da doença ou recorrência da mesma e a remoção de depósitos de micróbios por profissionais de saúde oral (Manresa *et al.*, 2018).

III. CONCLUSÃO

Devem ser tomadas em consideração diferenças demográficas, geográficas, e fatores históricos de maneira a compreender a variação dos fatores de risco das doenças hepáticas, as suas taxas de morbidade e mortalidade, bem como intervenções terapêuticas que visam reduzir o peso da patologia hepática.

As evidências científicas recentes sugerem uma possível relação entre as doenças que afetam o fígado, na presença de disfunção hepática, e a doença periodontal, mais concretamente, a periodontite. De entre as disfunções consideradas pela maioria dos investigadores, foi revelada a existência de um efeito adverso bidirecional entre as hepatopatias - doença hepática gordurosa não alcoólica, carcinoma hepatocelular, cirrose hepática e hepatite viral – e a periodontite. Esta última, tal como as doenças hepáticas possui um impacto significativo na saúde da população em geral. A periodontite e outras doenças sistêmicas partilham de certas características patológicas, capazes de exercer efeitos semelhantes no fígado.

Estudos recentes permitem concluir o envolvimento de alguns mecanismos, nomeadamente, o papel de agentes bacterianos e os seus produtos tóxicos, destacando o contributo de bactérias predominantes da periodontite severa, mediadores pró-inflamatórios e ainda, o stress oxidativo na relação da periodontite com as doenças hepáticas. Além disso, é referida a importância da saúde oral na melhoria da condição hepática e, consequentes benefícios para a qualidade de vida.

A natureza inflamatória, sendo comum a ambas as doenças, é apontada como um dos principais mecanismos biológicos que apoiam as conclusões que sugerem esta inter-relação. Verificou-se, portanto, que existe uma correlação positiva entre a hepatite viral e o grau de inflamação periodontal, especificamente em pacientes que possuam coinfeção por VHB e VHC têm pior estado periodontal, tal como pacientes infetados apenas pelo vírus da hepatite C. O mesmo acontece em pacientes que possuam cirrose hepática, doentes com esteatose hepática ou com CHC que revelam uma relação positiva com a prevalência de periodontite. O microbioma oral apresenta influência sob o processo de carcinogénese, tendo-se verificado que os graus de severidade da periodontite acompanham, de um modo geral, as fases tumorais do CHC.

Diferentes estudos sugerem que a periodontite pode contribuir para o aumento do risco de desenvolvimento e progressão das doenças hepáticas crônicas, pelo que poderá influenciar negativamente a sua severidade. E, ainda, contribuir para o aparecimento de abscessos hepáticos, através da infecção pelas bactérias predominantes na doença periodontal, apesar dos estudos serem ainda insuficientes para corroborarem de uma forma inequívoca esta hipótese.

Dado que os indivíduos que apresentam doenças hepáticas crônicas por norma, tendem a negligenciar a saúde oral, é de realçar a necessidade de acompanhamento destes pelo médico dentista, bem como uma estreita colaboração entre este e médicos especialistas na área de gastroenterologia e hepatologia.

Portanto, os dados e resultados revelados até aos dias de hoje, verificam a necessidade de mais estudos e investigações a serem realizados com o intuito de melhor estabelecer uma possível associação entre as patologias consideradas, tal como de determinar os mecanismos biológicos subjacentes que contribuem para a sua correlação.

IV. Referências Bibliográficas

- Ahmad, A., Furuta, M., Shinagawa, T., Takeuchi, K., Takeshita, T., Shimazaki, Y., & Yamashita, Y. (2015). Association of periodontal status with liver abnormalities and metabolic syndrome. *Journal of Oral Science*, 57(4), 335–343. <https://doi.org/10.2334/josnusd.57.335>
- Akinkugbe, A. A., Slade, G. D., Barritt, A. S., Cole, S. R., & Offenbacher, S. (2017). Periodontitis and Non-alcoholic Fatty Liver Disease, a population based cohort investigation in the Study of Health in Pomerania. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(11), 1077–1087. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12426>
- Alakhali, M. S., Al-Maweri, S. A., Al-Shamiri, H. M., Al-haddad, K., & Halboub, E. (2018). The potential association between periodontitis and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Clinical Oral Investigations*, 22(9), 2965–2974. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2726-1>
- Al-sharqi, A. J. B. (2018). Periodontal Status of Patients with Hepatitis B Viruses and B and C Virus (Comparative Study). *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 12(1), 293–300.
- Albandar, J. M., Susin, C., & Hughes, F. J. (2018). Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *Journal of Periodontology*, 89(Suppl 1), S183–S203. <https://doi.org/10.1002/JPER.16-0480>
- Almeida, R. F., Pinho, M. M., Lima, C., Faria, I., Santos, P., & Bordalo, C. (2006). Associação entre doença periodontal e patologias sistêmicas. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 22(5307), 379–390. <https://doi.org/10.1126/science.275.5307.1713f>
- Asrani, S. K., Devarbhavi, H., Eaton, J., & Kamath, P. S. (2019). Burden of liver diseases in the world. *Journal of Hepatology*, 70(1), 151–171. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>
- Bajaj, J. S., Fagan, A., White, M. B., Acharya, C., Matin, P., Deeb, J. G., Sahingur, S. E., Dalmat, S. S., Gillevet, P. M., & Sikarood, M. (2018). Periodontal Therapy Favorably Modulates the Oral-Gut-Hepatic Axis in Cirrhosis. *American Journal of Physiological Society and Liver Physiology*, 15(1), 1–49. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Birkenfeld, A. L., & Shulman, G. I. (2014). Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 Diabetes. *Hepatology*, 59(2), 713–723. <https://doi.org/10.1002/hep.26672>
- Blum, H. E. (2016). History and Global Burden of Viral Hepatitis. *Digestive Diseases*, 34(4), 293–302. <https://doi.org/10.1159/000444466>
- Borgo, C. M., Brasil, G. A., & Passamani, L. M. (2019). Cirrose hepática e suas principais complicações: conhecimento direcionado ao farmacêutico. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences*, 1(6), 73–90.
- Botelho, J., Machado, V., Proença, L., Bellini, D. H., Chambrone, L., Alcoforado, G., & Mendes, J. J. (2020). The impact of nonsurgical periodontal treatment on oral health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 24(2), 585–596. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03188-1>

- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Brown, G. T., & Kleiner, D. E. (2015). Histopathology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Metabolism*, 65(8), 1080–1806. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.11.008>
- Bucho, M. S. C. R. da C. (2012). Fisiopatologia da Doença Hepática Alcoólica. In *Faculdade de Ciências da Saúde*. Universidade Fernando Pessoa.
- Burns, G. S., & Thompson, A. J. (2014). Viral Hepatitis B: Clinical and Epidemiological Characteristics. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 4(a024935), 1–14.
- Chung, W., Jo, C., Chung, W. J., & Kim, D. J. (2018). Liver cirrhosis and cancer: comparison of mortality. *Hepatology International*, 12(3), 269–276. <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9850-5>
- Costa, J. K. L., De Assis, S. L. M., Brilhante, V., & Guimarães, A. P. R. (2016). Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de cirrose hepática atendidos no Ambulatório de Hepatologia do Centro de Especialidades Médicas do CESUPA (CEMEC), em Belém - PA. *Gastroenterologia Endoscopia Digestiva*, 35(1), 1–8. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L613166726>
- Cruz-Pamplona, M., Margaix-Muñoz, M., & Sarrión-Pérez, M. G. (2011). Dental considerations in patients with liver disease. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 3(2), 127–134. <https://doi.org/10.4317/jced.3.e127>
- De Sousa, S. R. G., Farias, I. C. C., De Macedo, P. R., & Farias, J. V. C. (2020). Panorama das hepatites virais: um estudo atual. *Research, Society and Development*, 9(9), 1–9. <https://www.golder.com/insights/block-caving-a-viable-alternative/>
- Dhamija, E., Shashi, B. P., & Kedia, S. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease associated with hepatocellular carcinoma: An increasing concern. *Indian Journal of Medical Research*, 149(1), 9–17. <https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR>
- Dos Santos Carvalho, J., Vasconcelos, A. C. C. G., Alves, E. H. ., dos Santos Carvalho, A., da Silva, F. R. P., de Carvalho França, L. F., Neto, A. de P. R. N., Di Lenardo, D., de Souza, L. K. M., Barbosa, A. L. do R., Medeiros, J. V. R., de Oliveira, J. S., & Vasconcelos, D. F. P. (2017). Steatosis caused by experimental periodontitis is reversible after removal of ligature in rats. *Journal of Periodontal Research*, 52(5), 883–892. <https://doi.org/10.1111/jre.12459>
- Dyke, T. E. Van, & Dave, S. (2005). Risk factors for periodontitis. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 7(1), 3–7. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5037.2006.00168.x>
- Farazi, P. A., & DePinho, R. A. (2006). Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nature Reviews Cancer*, 6(9), 674–687. <https://doi.org/10.1038/nrc1934>

- Ferenci, P., Fried, M., Labrecque, D., Bruix, J., Sherman, M., Omata, M., Heathcote, J., Piratsivuth, T., Kew, M., Otegbayo, J. A., Zheng, S. S., Sarin, S., Hamid, S., Modawi, S. B., Fleig, W., Fedail, S., Thomson, A., Khan, A., Malfertheiner, P., ... Le Mair, A. (2010). Hepatocellular carcinoma (HCC): a global perspective. *Arab Journal of Gastroenterology*, 11(1), 174–179. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2010.04.001>
- Fernandez-Solari, J., Barrionuevo, P., & Mastronardi, C. A. (2015). Periodontal Disease and Its Systemic Associated Diseases. *Mediators of Inflammation*, 2015, 1–2. <https://doi.org/10.1155/2015/153074>
- Ferreira, R. de O., Silva, R. de B., Magno, M. B., Almeida, A. P. C. P. S. C., Fagundes, N. C. F., Maia, L. C., & Lima, R. R. (2019). Does periodontitis represent a risk factor for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 11(6), 1–16. <https://doi.org/10.1177/https>
- Frédéric, L. J., Michel, B., & Selen, T. (2018). Oral Microbes, Biofilms and Their Role in Periodontal and Peri-Implant Diseases. *Materials*, 11(10), 1802. <https://doi.org/10.3390/ma11101802>
- Gheorghe, D. N., Foia, L., Toma, V., Surdu, A., Herascu, E., Popescu, D. M., Surlin, P., Vere, C. C., & Rogoveanu, I. (2018). Hepatitis C Infection and Periodontal Disease : Is there a Common Immunological Link ? *Journal of Immunology Research*, 2018(1), 1–9. <https://doi.org/10.1155/2018/8720101>
- Ghouri, Y. A., Mian, I., & Rowe, J. H. (2017). Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology , etiology , and carcinogenesis. *Journal of Carcinogenesis*, 16(1), 1–8. <https://doi.org/10.4103/jcar.JCar>
- Grønkjær, L. L. (2015). Periodontal disease and liver cirrhosis: A systematic review. *SAGE Open Medicine*, 3(1). <https://doi.org/10.1177/2050312115601122>
- Grønkjær, L. L., Holmstrup, P., Schou, S., Jepsen, P., & Vilstrup, H. (2018). Severe periodontitis and higher cirrhosis mortality. *United European Gastroenterology Journal*, 6(1), 73–80. <https://doi.org/10.1177/2050640617715846>
- Gu, Y., & Han, X. (2020). Toll-Like Receptor Signaling and Immune Regulatory Lymphocytes in Periodontal Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), 1–18.
- Hammami, M. B., Noonan, E. M., Chhaparia, A., Khatib, F. Al, Bassuner, J., & Hachem, C. (2018). Denture-Associated Oral Microbiome and Periodontal Disease Causing an Anaerobic Pyogenic Liver Abscess in an Immunocompetent Patient: A Case report and Review of the Literature. *Gastroenterology Research*, 11(3), 241–246. <https://doi.org/10.14740/gr1006w>
- Han, P., Sun, D., & Yang, J. (2016). Interaction between periodontitis and liver diseases (Review). *Biomedical Reports*, 5(3), 267–276. <https://doi.org/10.3892/br.2016.718>
- Icaza, G., Núñez, L., Ordaz R., N., Verdugo W., C., Caglieri S., S., & Castillo-Carniglia, Á. (2017). Asociación entre variables demográficas y socioeconómicas y mortalidad por cirrosis y otras enfermedades del hígado. *Revista Médica de Chile*, 145(11), 1412–1420. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872017001101412>

- Inokuma, T., Haraguchi, M., Fujita, F., Tajima, Y., & Kanematsu, T. (2009). Oxidative stress and tumor progression in colorectal cancer. *Hepato-Gastroenterology*, 56(90), 343–347.
- Iorio, N., & John, S. (2020). *Hepatitis A* (Vol. 53, Issue 9). StatPearls. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Iwasaki, T., Hirose, A., Azuma, T., Ohashi, T., Watanabe, K., Obora, A., Deguchi, F., Kojima, T., Isozaki, A., & Tomofuji, T. (2018). Correlation between ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver and periodontal condition in a cross-sectional study in Japan. *Scientific Reports*, 8(1), 1–7.
- Jefferies, M., Rauff, B., Rashid, H., Lam, T., & Rafiq, S. (2018). Update on global epidemiology of viral hepatitis and preventive strategies. *World Journal of Clinical Cases*, 6(13), 589–599. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v6.i13.589>
- Jepsen, S., Caton, J. G., Albandar, J. M., Bissada, N. F., Bouchard, P., Cortellini, P., Demirel, K., de Sanctis, M., Ercoli, C., Fan, J., Geurs, N. C., Hughes, F. J., Jin, L., Kantarci, A., Lalla, E., Madianos, P. N., Matthews, D., McGuire, M. K., Mills, M. P., ... Yamazaki, K. (2018). Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(Suppl 20), S219–S229. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12951>
- Jesus, G. C. de, Sousa, H. H. B. A. de, & Barcelos, R. da S. S. (2014). Principais patologias e biomarcadores das alterações hepáticas. *Revista de Ciências Ambientais e Saúde*, 41(3), 525–537. <https://doi.org/10.18224/EST.V41I3.3597>
- Kanel, G., & Korula, J. (2005). *Atlas of Liver Pathology* (2nd ed.). Elsevier Saunders.
- Kmush, B. L., Nelson, K. E., & Labrique, A. B. (2015). Risk factors for hepatitis E virus infection and disease. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 13(1), 41–53. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.981158>
- Komazaki, R., Katagiri, S., Takahashi, H., Maekawa, S., Shiba, T., Takeuchi, Y., Kitajima, Y., Ohtsu, A., Udagawa, S., Sasaki, N., Watanabe, K., Sato, N., Miyasaka, N., Eguchi, Y., Anzai, K., & Izumi, Y. (2017). Periodontal pathogenic bacteria, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* affect non-alcoholic fatty liver disease by altering gut microbiota and glucose metabolism. *Scientific Reports*, 7(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14260-9>
- Koo, S. (2013). Nonalcoholic fatty liver disease : molecular mechanisms for the hepatic steatosis. *Clinical and Molecular Hepatology*, 19(3), 210–215.
- Krasteva, A., Panov, V. E., Garova, M., Velikova, R., & Krastev, Z. (2008). Hepatitis B and C in dentistry. *Journal of IMAB*, 14(2), 38–40. <https://doi.org/10.5272/jimab.14-2-2008.38>
- Krishna, R., & Stefano, J. A. De. (2016). Ultrasonic vs . hand instrumentation in periodontal therapy: clinical outcomes. *Periodontology 2000*, 71(1), 113–127. <https://doi.org/10.1111/prd.12119>

- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2014). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease* (9th ed.). Elsevier Saunders.
- Lanini, S., Pisapia, R., Capobianchi, M. R., & Ippolito, G. (2018). Global epidemiology of viral hepatitis and national needs for complete control. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 16(8), 625–639. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1505503>
- Lasiter, J. C., Liess, B. D., Zitsch, R. P., & Wieberg, J. (2011). An expansile mandibular mass as the initial manifestation of hepatocellular carcinoma. *Ear, Nose and Throat Journal*, 90(2), 4–6. <https://doi.org/10.1177/014556131109000213>
- Lin, C. W., Lin, C. C., Mo, L. R., Chang, C. Y., Perng, D. S., Hsu, C. C., Lo, G. H., Chen, Y. Sen, Yen, Y. C., Hu, J. T., Yu, M. L., Lee, P. H., Lin, J. T., & Yang, S. S. (2013). Heavy alcohol consumption increases the incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus-related cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 58(4), 730–735. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.11.045>
- Lins, L., & Falcao, A. F. P. (2012). Oral Health Status of Cirrhotic Patients in List of Liver Transplantation and of Viral Hepatitis Carriers. *Journal of Transplantation Technologies & Research*, 2(3), 1–4. <https://doi.org/10.4172/2161-0991.1000116>
- Longo, D. L., & Fauci, A. S. (2013). *Harrison's Gastroenterology and Hepatology* (J. F. Shanahan, K. J. Davis., & C. A. Langford (eds.); 2nd ed.). McGraw-Hill Education.
- Lopes, T., & Schinoni, M. I. (2011). Aspectos gerais da hepatite B. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 10(3), 337–344. Disponível em <https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/5715/1/5899-16364-1-PB%5B1%5D.pdf>
- Majeed, Z. N., Philip, K., Alabsi, A. M., Pushparajan, S., & Swaminathan, D. (2016). Identification of Gingival Crevicular Fluid Sampling, Analytical Methods, and Oral Biomarkers for the Diagnosis and Monitoring of Periodontal Diseases: A Systematic Review. *Disease Markers*, 2016(1), 1–23. <https://doi.org/10.1155/2016/1804727>
- Machtei, E. E., Falah, M., Oettinger-Barak, O., Baruch, Y., & Horwitz, J. (2012). Periodontal status in post-liver transplantation patients: 10 years of follow-up. *Quintessence International*, 43(10), 879–885. Disponível em <http://https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23115767/>
- Manresa, C., Ec, S., Twigg, J., & Bravo, M. (2018). *Supportive periodontal therapy (SPT) for maintaining the dentition in adults treated for periodontitis (Review)* (Vol. 1, Issue 1, pp. 1–57). John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009376.pub2>. www.cochranelibrary.com
- Marcellin, P., & Kutala, B. K. (2018). Liver diseases : A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large- -scale screening. *Liver International*, 38(1), 2–6. <https://doi.org/10.1111/liv.13682>
- Marchetti, E., Monaco, A., Procaccini, L., Mummolo, S., Gatto, R., Tetè, S., Baldini, A., Tecco, S., & Marzo, G. (2012). Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. *Nutrition & Metabolism*, 9(88), 1–13.

- Masarone, M., Rosato, V., Dallio, M., Gravina, A. G., Aglitti, A., Loguercio, C., Federico, A., & Persico, M. (2018). Role of oxidative stress in pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018(1), 1–14. <https://doi.org/10.1155/2018/9547613>
- Matsushita, H., & Takaki, A. (2019). Alcohol and hepatocellular carcinoma. *BMJ Open Gastroenterology*, 6(1), 1–8. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2018-000260>
- Mehrotra, N., & Singh, S. (2020). *Periodontitis*. StatPearls Publishing Treasure Island (FL).
- Mokdad, A. A., Lopez, A. D., Shahrzaz, S., Lozano, R., Mokdad, A. H., Stanaway, J., & Murray, C. J. L. (2014). Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: A systematic analysis. *BMC Medicine*, 12(1), 1–145. <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/12/145%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed18b&NEWS=N&AN=600192727>
- Muriel, P. (2017). Liver pathophysiology: Therapies and antioxidants. In *Journal of Hepatology* (1st ed., Vol. 22, Issue 2). Elsevier Inc. [https://doi.org/10.1016/0168-8278\(95\)80442-0](https://doi.org/10.1016/0168-8278(95)80442-0)
- Nagao, Y., Kawahigashi, Y., & Sata, M. (2014). Association of Periodontal Diseases and Liver Fibrosis in Patients With HCV and / or HBV infection. *Hepatitis Monthly*, 14(12). <https://doi.org/10.5812/hepatmon.23264>
- Nagao, Y., & Tanigawa, T. (2019). Red complex periodontal pathogens are risk factors for liver cirrhosis. *Biomedical Reports*, 11(5), 199–206. <https://doi.org/10.3892/br.2019.1245>
- Nagpal, S. J. S., Mukhija, D., & Patel, P. (2015). Fusobacterium nucleatum: a rare cause of pyogenic liver abscess. *SpringerPlus*, 4(1), 1–283. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1090-8>
- Nakajima, M., Arimatsu, K., Kato, T., & Matsuda, Y. (2015). Oral Administration of P. gingivalis Induces Dysbiosis of Gut Microbiota and Impaired Barrier Function Leading to Dissemination of Enterobacteria to the Liver. *PLoS ONE*, 10(7), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134234>
- Nazir, M. A. (2017). Prevalence of periodontal disease , its association with systemic diseases and prevention. *International Journal of Health Sciences*, 11(2), 72–80.
- Nazir, M., Al-Ansari, A., Al-Khalifa, K., Alhareky, M., Gaffar, B., & Almas, K. (2020). Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *The Scientific World Journal*, 2020, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2020/2146160>
- Newman, M. G., Takei, H. H., Klokkevold, P. R., & Carranza, F. A. (2019). Newman and Carranza's Clinical Periodontology. In F. A. Carranza, S. Elangovan, M. Freire, S. Jepsen, P. R. Klokkevold, M. G. Newman, P. Preshaw, H. H. Takei, F. P. E. S. of P. S. of D. Michael G. Newman, DDS, C. University of California, Los Angeles Los Angeles, P. Philip Preshaw, BDS, FDS RCSEd, FDS (Rest Dent) RCSEd, U. K. Professor of Periodontology Institute of Cellular Medicine School of Dental Sciences Newcastle University Newcastle upon Tyne, F. D. C. P. S. of P. S. of D. Henry H. Takei, DDS, MS, C. University of California, Los Angeles Los Angeles, & W. Teughels (Eds.), *Carranza's Clinical Periodontology* (13th ed., pp. 1–944).

Elsevier.

- Nusrat, S., Khan, M. S., Fazili, J., & Madhoun, M. F. (2014). Cirrhosis and its complications: Evidence based treatment. *World Journal of Gastroenterology*, 20(18), 5442–5460. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5442>
- Ower, P. (2019). New classification system for periodontal and peri-implant diseases. *Dental Update*, 46(1), 8–11. <https://doi.org/10.12968/denu.2019.46.1.8>
- Ozakyol, A. (2017). Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma (HCC Epidemiology). *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 48(10), 238–240. <https://doi.org/10.1007/s12029-017-9959-0>
- Ozaras, R., & Arends, J. E. (2019). *Viral Hepatitis: Acute Hepatitis* (1st ed.). Springer Nature Switzerland.
- Panov, V. E. (2013). Oral manifestations of hepatitis C virus. *Journal of IMAB*, 19(4), 377–379. Disponível em <https://www.journal-imab-bg.org/issue-2013/issue4/vol19book4p377-379.html>
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kebschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., ... Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(Suppl20), S162–S170. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12946>
- Perumpail, B. J., Khan, M. A., Yoo, E. R., Cholankeril, G., Kim, D., Ahmed, A., Khan, M. A., Yoo, E. R., & Cholankeril, G. (2017). Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 23(47), 8263–8276. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i47.8263>
- Petruzzello, A., Marigliano, S., Loquercio, G., Cozzolino, A., & Cacciapuoti, C. (2016). Global epidemiology of hepatitis C virus infection : an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World Journal of Gastroenterology*, 22(34), 7824–7840. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i34.7824>
- Pieri, G., Agarwal, B., & Burroughs, A. K. (2014). C-reactive protein and bacterial infection in cirrhosis. *Annals of Gastroenterology*, 27(2), 113–120. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3982625/>
- Raghava, K. V., Shivananda, H., Mundinamane, D., Bloor, V., & Thomas, B. (2013). Evaluation of Periodontal Status in Alcoholic Liver Cirrhosis Patients : A Comparative Study. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 14(2), 179–182. Disponível em https://www.researchgate.net/publication/243967785_Evaluation_of_periodontal_status_in_alcoholic_liver_cirrhosis_patients_a_comparative_study
- Raman, K., Chong, M., Akhtar-danesh, G., & Paré, G. (2013). Genetic Markers of Inflammation and Their Role in Cardiovascular Disease. *Canadian Journal of Cardiology*, 29(1), 67–74. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.06.025>

- Reynolds, M. A. (2014). Modifiable risk factors in periodontitis: At the intersection of aging and disease. *Periodontology* 2000, 64(1), 7–19. <https://doi.org/10.1111/prd.12047>
- Roberts, F. A., & Darveau, R. P. (2016). Microbial Protection and Virulence in Periodontal Tissue as a Function of Polymicrobial Communities: Symbiosis and Dysbiosis. *Periodontology* 2000, 69(1), 18–27. <https://doi.org/10.1111/prd.12087>. Microbial
- Sanyal, A. J., Boyer, T., Lindor, K., & Terrault, N. (2017). *Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease* (7th ed.). Elsevier.
- Schinoni, M. I. (2006). Fisiologia Hepática. *Gazeta Médica Da Bahia*, 76(3), 5–9. Disponível em <http://www.gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/view/305>
- Schweitzer, A., Horn, J., Mikolajczyk, R. T., Krause, G., & Ott, J. J. (2015). Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection : a systematic review of data published between 1965 and 2013. *The Lancet*, 386(10003), 1546–1555. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61412-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61412-X)
- Seitz, H. K., & Stickel, F. (2007). Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer*, 7(8), 599–612. <https://doi.org/10.1038/nrc2191>
- Sharma, A., & Nagalli, S. (2020). *Chronic Liver Disease*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554597/>
- Smith, B. W., & Adams, L. A. (2011). Non-alcoholic fatty liver disease. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 48(3), 97–113. <https://doi.org/10.3109/10408363.2011.596521>
- Surlin, P., Gheorghe, D. N., Popescu, D. M., Martu, A. M., Solomon, S., Roman, A., Lazar, L., Stratul, S. I., Rusu, D., Foia, L., Boldeanu, M. V., Boldeanu, L., Danilescu, M., & Rogoveanu, I. O. N. (2020). Interleukin - 1 α and - 1 β assessment in the gingival crevicular fluid of periodontal patients with chronic hepatitis C. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20(3), 2381–2386. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8906>
- Takaki, A., & Yamamoto, K. (2015). Control of oxidative stress in hepatocellular carcinoma: Helpful or harmful? *World Journal of Hepatology*, 7(7), 968–979. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i7.968>
- Tamaki, N., Takaki, A., Tomofuji, T., Endo, Y., Kasuyama, K., Ekuni, D., Yasunaka, T., Yamamoto, K., & Morita, M. (2011). Stage of hepatocellular carcinoma is associated with periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(11), 1015–1020. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01777.x>
- Tang, A., Hallouch, O., Chernyak, V., Kamaya, A., & Sirlin, C. B. (2018). Epidemiology of hepatocellular carcinoma : target population for surveillance and diagnosis. *Abdominal Radiology*, 43(1), 13–25. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1209-1>
- Tanwar, J., Hungund, S. A., & Dodani, K. (2016). Nonsurgical periodontal therapy : A review. *Journal of Oral Research and Review*, 8(1), 39–44. <https://doi.org/10.4103/2249-4987.182490>

- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(Suppl 20), S149–S161. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12945>
- Villanueva, A. (2019). Hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 380(15), 1450–1462. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1713263>
- Waheed, Y., Siddiq, M., Jamil, Z., & Najmi, M. H. (2018). Hepatitis elimination by 2030: Progress and challenges. *World Journal of Gastroenterology*, 24(44), 4959–4961. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i44.4959>
- Wiktor, S. Z., & Hutin, Y. J. F. (2016). The global burden of viral hepatitis: better estimates to guide hepatitis elimination efforts. *The Lancet*, 388(10049), 1030–1031. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31018-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31018-2)
- Wong, M. C. S., & Huang, J. (2018). The growing burden of liver cirrhosis: implications for preventive measures. *Hepatology International*, 12(3), 201–203. <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9865-y>
- Yoneda, M., Naka, S., Nakano, K., Wada, K., Endo, H., Mawatari, H., Imajo, K., Nomura, R., Hokamura, K., Ono, M., Murata, S., Tohnai, I., Sumida, Y., Shima, T., Kuboniwa, M., Umemura, K., Kamisaki, Y., Amano, A., & Okanoue, T. (2012). Involvement of a periodontal pathogen, *Porphyromonas gingivalis* on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterology*, 12(1), 1–16.
- Younossi, Z., Anstee, Q. M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., George, J., & Bugianesi, E. (2017). Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 15(1), 11–20. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>
- Younossi, Z. M. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *Journal of Hepatology*, 70(3), 531–544. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033>
- Zarrin, A., & Akhondi, H. (2020). Viral Hepatitis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing Treasure Island (FL).